

· 临床研究 ·

右美托咪定对经皮冠状动脉介入治疗患者
氧化应激的影响

罗建民 魏磊 吴学东 赵建华

【摘要】 目的 评价右美托咪定对经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 患者氧化应激的影响。**方法** 选择急性心肌梗死需行急诊 PCI 患者 50 例, 男 39 例, 女 11 例, 年龄 47~79 岁, 体重 45~83 kg, ASA III 或 IV 级, 采用随机数字表法将患者分为右美托咪定组 (D 组) 和对照组 (C 组), 每组 25 例。D 组麻醉诱导前 30 min 静脉泵注负荷剂量右美托咪定 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$, 泵注时间 10 min, 随后持续静脉泵注右美托咪定 $0.2\sim 1.0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 至术毕; C 组采用同样方法静脉泵注等量生理盐水。根据 RASS 镇静程度评估表, 维持 RASS 评分 $-2\sim 2$ 分。于麻醉诱导前 (T_0)、术毕 (T_1)、术后 6 h (T_2) 和 24 h (T_3) 采集颈静脉血 4 ml, 分别进行中性粒细胞 (PMN) 计数、血清丙二醛 (MDA) 浓度和超氧化物歧化酶 (SOD) 活性测定。记录术中低血压、心动过缓和低氧血症等不良反应的发生情况。**结果** 与 T_0 时比较, $T_1\sim T_3$ 时两组血清 PMN 计数、MDA 浓度均明显升高, 血清 SOD 活性明显降低 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$); $T_1\sim T_3$ 时 D 组 PMN 计数、MDA 浓度均明显低于 C 组, 血清 SOD 活性明显高于 C 组 ($P<0.05$)。两组患者术中低血压、心动过缓和低氧血症的发生率差异无统计学意义。**结论** 持续静脉泵注右美托咪定 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$, 可以更好地抑制 PCI 患者的氧化应激反应, 有助于减轻心肌缺血-再灌注损伤。

【关键词】 右美托咪定; 冠状动脉; 心肌再灌注损伤; 氧化应激; 清醒镇静

Effect of dexmedetomidine on oxidative stress in patients undergoing percutaneous coronary intervention

LUO Jianmin, WEI Lei, WU Xuedong, ZHAO Jianhua. Department of Anesthesiology, Suzhou Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Suzhou 215000, China

Corresponding author: WEI Lei, Email: 64624369@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of continuous infusion of dexmedetomidine on the oxidative stress in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Fifty patients, with acute myocardial infarction who required for emergency PCI, 39 males, 11 females, aged 47-79 years, weighting 45-83 kg, ASA physical status III or IV, were selected and randomly divided into two groups ($n=25$ each) using a random number table: the control group (group C) and the dexmedetomidine group (group D). In group D, a loading dose of dexmedetomidine $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ was infused intravenously for 10 min before surgery, and then dexmedetomidine was infused at a rate of $0.2\sim 1.0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ during the operation until the end of operation. Patients in group C received the same dose saline in the same way. RASS score was maintained at $-2\sim 2$ scores in the two groups. Blood samples were collected before the anesthesia induction (T_0), at the end of the operation (T_1), 6 h after the operation (T_2) and 24 h after the operation (T_3) to determine the observed changes of PMN, SOD and MDA. The intraoperative adverse reactions including hypotension, bradycardia and hypoxemia were recorded. **Results** Compared with T_0 , the number of PMN and the serum concentration of MDA at $T_1\sim T_3$ significantly increased, while effective serum SOD at $T_1\sim T_3$ significantly decreased ($P<0.01$ or $P<0.05$). The serum concentration of MDA and the number of PMN at $T_1\sim T_3$ in group D were significantly lower than those in group C, while the effective serum SOD was significantly higher than that in group C ($P<0.05$). There was no significant difference of intraoperative adverse reactions including hypotension, bradycardia and hypoxemia between the two groups. **Conclusion** Continuous infusion of dexmedetomidine can decrease oxidative stress thus to alleviate myocardial reperfusion injury.

【Key words】 Dexmedetomidine; Coronary artery; Myocardial reperfusion injury; Oxidative stress; Conscious sedation

作者单位: 215000 南京医科大学附属苏州医院 苏州市立医院
麻醉科

通信作者: 魏磊, Email: 64624369@qq.com

经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 是急性心肌梗死 (acutemyocardial infarction, AMI) 早期的主要治疗方式。但 PCI 后冠

状动脉血供的突然恢复会导致心肌缺血-再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IRI)。目前认为 IRI 发生与氧自由基的形成^[1]、中性粒细胞 (PMN) 的浸润、钙超载、细胞凋亡等密切相关。右美托咪定是一种高选择性 α_2 受体激动药, 对中枢神经系统具有剂量依赖性镇静、镇痛、抗焦虑、减少应激以及抑制炎症反应等作用。本研究拟观察右美托咪定镇静对 PCI 患者围术期氧化应激的影响, 为临床提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究已获医院伦理委员会批准, 并与患者及家属签署知情同意书。选择 2014 年 2 月至 2015 年 9 月 AMI 后 12 h 内行急诊 PCI 手术患者, 性别不限, 年龄 47~79 岁, 体重 45~83 kg, ASA III 或 IV 级。排除标准: 对造影剂、抗凝剂、右美托咪定过敏者; 术前有休克、意识障碍、严重心动过缓 (HR<40 次/分)、严重传导阻滞者; 合并严重疾患、严重肝肾功能异常者。采用随机数字表法将患者分为两组: 右美托咪定组 (D 组) 和对照组 (C 组)。

麻醉方法 入室后常规监测 ECG、BP 和 SpO₂, 吸氧并开放静脉通路。D 组患者于手术开始前静脉输注右美托咪定 (批号: 10020234) 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 泵注时间 10 min, 随后持续静脉泵注右美托咪定 0.2~1.0 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 至手术结束^[2]。C 组采用同样方法泵注等量生理盐水。术中采用 Richmond agitation-sedation scale (RASS) 评分 (RASS 镇静程度评估标准: 4 分, 有攻击性, 有暴力行为; 3 分, 非常躁动; 2 分, 躁动焦虑; 1 分, 不安焦虑, 但身体只有轻微的移动; 0 分, 清醒平静, 清醒自然状态; -1 分, 昏睡, 没有完全清醒, 但可保持清醒超过 10 s; -2 分, 轻度镇静, 无法维持清醒超过 10 s; -3 分, 中度镇静, 对声音有反应; -4 分, 重度镇静, 对身体刺激有反应; -5 分, 昏迷, 对声音及身体刺激都无反应) 调整药物剂量, 维持 RASS -2~2 分, 使患者达到“镇静, 能唤醒且服从指令”的状态。血压

下降幅度>基础值的 20% 时, 静脉注射麻黄碱 5~10 mg; HR<50 次/分时, 静脉注射阿托品 0.3~0.5 mg; SpO₂<90% 时, 予以面罩加压辅助呼吸。所有患者均由同一位经验丰富的心内科医师进行手术操作。

观察指标 于麻醉诱导前 (T₀)、术毕 (T₁)、术后 6 h (T₂) 和 24 h (T₃) 采集颈静脉血 4 ml, 其中 2 ml 用于 PMN 计数, 剩余 2 ml, 1 000 r/min 离心 15 min 后留取血清, 采用硫代巴比妥酸法及黄嘌呤氧化法分别测定血清丙二醛 (MDA) 浓度和超氧化物歧化酶 (SOD) 活性。记录术中不良反应发生情况。

统计分析 采用 SPSS 17.0 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, 组间比较采用成组 *t* 检验, 组内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

本研究共纳入患者 50 例, 每组 25 例。两组患者性别、年龄、BMI、各合并症例数、手术时间差异均无统计学意义 (表 1)。

与 T₀ 时比较, T₁~T₃ 时两组血清 PMN 计数、MDA 浓度均明显升高, 血清 SOD 活性明显降低 (P<0.01 或 P<0.05); T₁~T₃ 时 D 组 PMN 计数、MDA 浓度明显低于 C 组, 血清 SOD 活性明显高于 C 组 (P<0.05) (表 2)。

C 组术中发生低血压 2 例 (8.0%)、心动过缓 3 例 (12.0%), D 组术中发生低血压 3 例 (12.0%)、心动过缓 5 例 (20.0%), 两组均未发生低氧血症。两组患者术中不良反应发生率差异无统计学意义。

讨 论

氧化应激指机体或细胞内氧自由基的产生与清除失衡, 导致活性氧在体内或细胞内蓄积而引起的氧化损伤过程, 是 IRI 的主要因素。PCI 时支架小梁的置入和球囊的扩张可以导致强烈的炎症反应以及大量自由基的产生, PMN 的激活会进一步

表 1 两组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	高血压 [例(%)]	高血脂 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	手术时间 (min)
D 组	25	20/5	67.2±10.6	21.9±2.6	11(44.0)	14(56.0)	9(36.0)	68.5±17.8
C 组	25	19/6	65.4±12.1	21.2±2.1	12(48.0)	13(52.0)	8(32.0)	64.3±21.2

表 2 两组患者不同时点 PMN 计数、MDA 浓度和 SOD 活性的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
PMN	D 组	25	3.97±1.79	7.94±2.46 ^{ac}	8.39±2.78 ^{ac}	9.87±2.97 ^{ac}
(×10 ⁹ /L)	C 组	25	4.05±1.88	10.51±3.43 ^a	11.10±4.16 ^a	11.68±4.70 ^a
MDA	D 组	25	5.24±0.85	10.88±1.29 ^{ac}	10.54±1.35 ^{ac}	11.72±1.36 ^{ac}
(μmol/L)	C 组	25	5.12±0.81	14.55±1.48 ^a	15.05±1.62 ^a	16.16±1.71 ^a
SOD	D 组	25	90.56±7.69	61.69±5.83 ^{bc}	63.54±5.93 ^{bc}	74.81±5.35 ^{bc}
(KU/L)	C 组	25	89.37±7.88	53.79±4.62 ^a	55.38±4.27 ^a	60.11±5.51 ^b

注:与 T₀ 比较,^aP<0.01 或^bP<0.05;与 C 组比较,^cP<0.05

促进自由基的产生^[3],最终导致心肌细胞结构损伤和功能代谢障碍,引发氧化应激,并产生脂质过氧化物,促进 IRI 的发生发展。MDA 是脂质过氧化的最终产物,可间接反映氧化应激的水平,SOD 是参与自由基清除的重要酶,反映了机体清除自由基的能力。因此,本研究采用 PMN、MDA 以及 SOD 来评价组织细胞氧化损伤程度。本研究参照文献^[2]给予负荷量右美托咪定并调节维持剂量,维持 RASS 评分-2~2 分,使患者镇静程度无差异,使用血管活性药物以维持患者生命体征的平稳。

右美托咪定对呼吸、循环的抑制作用轻微,目前已广泛用于手术和 ICU 镇静、镇痛。研究表明,右美托咪定作用于大脑蓝斑核的 α₂ 受体,通过抑制交感神经活性、阻断炎症通路^[4]、抗氧化应激^[5,6]等途径来缓解患者对不良刺激过度的应激反应^[7,8]。动物及临床研究也证实右美托咪定可以降低心肌氧耗,减少心肌 IRI,具有心肌保护作用^[9,10]。本研究中,与对照组比较,右美托咪定组患儿 T₁~T₃ 时 PMN 计数、MDA 浓度均明显降低,而血清 SOD 活性均明显升高,且两组患者术中不良反应发生率差异无统计学意义,显示右美托咪定可以通过减少再灌注早期氧自由基的生成和增强抗氧化防御系统的清除能力,降低自由基对心肌细胞膜的损伤,这与先前的研究结果一致^[11]。

综上所述,持续静脉泵注右美托咪定 0.5 μg/kg,可以更好地抑制 PCI 患者的氧化应激反应,有助于减轻心肌缺血-再灌注损伤。

参 考 文 献

- [1] Ulug BT, Aksungar FB, Mete O, et al. The effect of vitamin co-nischemia reperfusion injury because of prolonged tourniquet application with reperfusion intervals. *Ann Plast Surg*, 2009, 62 (2): 194-199.
- [2] Candiotti KA, Bergese SD, Bokesch PM, et al. Monitored anesthesia care with dexmedetomidine: a prospective, randomized, double-blind, multi-center trial. *Anesth Analg*, 2010, 110 (1): 47-56.
- [3] Sub W, Kim KL, Choi JH, et al. C-reactive protein impairs angiogenic functions and decreases the secretion of arteriogenic chemo-cytokines in human endothelial progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 321 (1): 65-71.
- [4] Ibacache M, Sanchez G, Pedr, et al. Dexmedetomidine preconditioning activates pro-survival kinases and attenuates regional ischemia-reperfusion injury in rat heart. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822 (4): 537-545.
- [5] Guerin P, Bigot E, Patrice T. Evidence for antioxidants consumption in the coronary blood of patients with an acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*, 2013, 35 (1): 41-47.
- [6] Fan Q, Yang XC, Liu Y, et al. Postconditioning attenuates myocardial injury by reducing nitro-oxidative stress in vivo in rats and in humans. *Clin Sci*, 2011, 120 (6): 251-261.
- [7] Shimotori H, Kawano M. Anesthetic management with dexmedetomidine in patients with serious mental and physical disabilities undergoing dental treatment. *Masui*, 2016, 65 (4): 414-417.
- [8] El-Shmaa NS, El-Baradei GF. The efficacy of labetalol vs dexmedetomidine for attenuation of hemodynamic stress response to laryngoscopy and endotracheal intubation. *J Clin Anesth*, 2016, 31 (7): 267-273.
- [9] 方文倩, 吕国义. 右美托咪定后处理对大鼠离体心脏缺血再灌注时线粒体损伤的影响. *中华麻醉学杂志*, 2011, 31 (11): 1394-1396.
- [10] 李晓松, 刘海涛, 任建军, 等. 右美托咪定对心肺转流内直视手术患儿血流动力学及应激反应的影响. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28 (10): 958-960.
- [11] Yagmurdur H, Ozcan N, Dokumaci F, et al. Dexmedetomidine reduces the ischemia-reperfusion injury markers during upper extremity surgery with tourniquet. *J Hand Surg Am*, 2008, 33 (6): 941-947.

(收稿日期:2016-12-06)