

· 实验研究 ·

右美托咪定对人离体妊娠子宫平滑肌自发性收缩的影响

李平 吕胜 罗林丽 高兴蓉 黄蔚

【摘要】 目的 研究不同浓度右美托咪定对人离体子宫平滑肌自发性收缩的影响。方法 已经发生自主规律收缩的人妊娠子宫平滑肌 60 例。随机分为对照组和右美托咪定组, 每组 30 例。对照组每次给予相同容量 Krebs 液, 右美托咪定组采用累积给药法使右美托咪定溶液浓度达到 1×10^{-8} 、 3×10^{-8} 、 1×10^{-7} 、 3×10^{-7} 、 1×10^{-6} 、 3×10^{-6} 、 1×10^{-5} mol/L, 应用 BL-420F 生物信号采集处理系统记录不同浓度下子宫平滑肌的收缩强度、收缩频率及收缩持续时间。结果 与对照组比较, 右美托咪定浓度为 1×10^{-8} 、 3×10^{-8} 、 1×10^{-7} mol/L 时对人离体子宫平滑肌收缩强度、收缩频率和持续时间差异均无统计学意义, 右美托咪定浓度为 1×10^{-6} 、 3×10^{-6} 和 1×10^{-5} mol/L 时人离体子宫平滑肌的收缩强度明显减弱、收缩持续时间和频率明显延长 ($P < 0.05$)。结论 低浓度右美托咪定对子宫平滑肌的收缩无影响, 高浓度 (大于 1×10^{-6} mol/L) 右美托咪定以剂量依赖的方式抑制人离体妊娠子宫平滑肌的收缩。

【关键词】 右美托咪定; 子宫平滑肌; 收缩; 妊娠

Effect of dexmedetomidine isolated human pregnant uterine muscles LI Ping, LYU Sheng, LUO Linli, GAO Xingrong, HUANG Wei. Department of Anesthesiology, West China Second University Hospital, Sichuan University; Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, Chengdu 610041, China
Corresponding author: LYU Sheng, Email: 1602910078@qq.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of dexmedetomidine on spontaneous contractions of isolated human pregnant myometrial smooth muscles. **Methods** Sixty isolated human pregnant myometrial muscle strips with rhythmic spontaneous contraction were randomly divided into two groups, experimental group ($n = 30$) and control group ($n = 30$). In experimental group, dexmedetomidine was added cumulatively (1×10^{-8} , 3×10^{-8} , 1×10^{-7} , 3×10^{-7} , 1×10^{-6} , 3×10^{-6} , 1×10^{-5} mol/L), while the control group was given same dose of Krebs solution. The amplitude, frequency and duration of uterine contraction were monitored by BL-420F biosignal system. **Results** Compared with the control group, low concentration (1×10^{-8} , 3×10^{-8} , 1×10^{-7} mol/L) of dexmedetomidine had no significant effect on uterine contraction, however, high doses of dexmedetomidine (1×10^{-6} , 3×10^{-6} , 1×10^{-5} mol/L) decreased contractive amplitude, extended the frequency and duration of contraction. **Conclusion** Dexmedetomidine at concentrations of 10^{-6} , 3×10^{-6} and 10^{-5} mol/L has a dose-dependent inhibitory effects on the contraction of isolated human pregnant myometrial smooth muscles.

【Key words】 Dexmedetomidine; Myometrial smooth muscle; Contraction; Pregnant

右美托咪定作为一种高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动药, 具有镇静、镇痛、抑制交感兴奋, 及对自主呼吸影响小等作用, 使其在围术期得到广泛应用, 也让众多麻醉科医师看好其在产科麻醉和镇静中的使用前景。目前, 大量的研究显示部分局麻药^[1-2]、吸入麻醉药^[3-4]和静脉麻醉药^[5-8]均可抑制子

宫平滑肌收缩, 导致产后出血等并发症, 但右美托咪定对人妊娠子宫平滑肌收缩是否有影响尚未见相关报道。因此, 本研究拟通过观察不同浓度右美托咪定对人离体妊娠子宫平滑肌收缩功能的影响, 为临床合理用药提供参考。

材料与方 法

一般资料 研究实施前均征得患者知情同意, 研究方案得到四川大学华西第二医院伦理委员会批准。选择在我院行剖宫产术的孕妇, 孕周 37~42

DOI: 10.12089/jca.2018.09.015

基金项目: 四川大学新芽基金(kx030)

作者单位: 610041 成都市, 四川大学华西第二医院麻醉科 出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室

通信作者: 吕胜, Email: 1602910078@qq.com

周, 年龄 23~32 岁, 单胎、无妊娠相关合并症及并发症, 行腰-硬联合麻醉; 术前均未使用缩宫素、抗生素及非甾体类药物。

主要仪器、试剂与标本 BL-420F 生物信号采集处理系统, 泰盟 HV-4 离体灌注系统, 离体器官恒温浴槽, 右美托咪定。

子宫肌肉标本采集 于胎儿娩出后、胎盘娩出前, 宫体及全身未用子宫收缩剂等药物之前, 收集子宫下段沿切口切取的废弃子宫平滑肌组织。采集的子宫平滑肌标本保存在 4 °C 的 Krebs 液体中。取标本后于患者子宫体部立即注射缩宫素 20 IU, 取材部位均未见明显出血。

子宫平滑肌标本均在 12 h 内进行实验, 将肌肉制作成长 10 mm、宽 3 mm、厚 2 mm 左右大小, 将标本放入装有 20 ml 37 °C 的 Krebs 液的恒温玻璃浴槽中, 并持续充入由 95% O₂ 和 5% CO₂ 组成的混合气体, 气流量以不引起水面波动为标准。将肌肉连接、固定在等张收缩换能器上, 给予 1 g 初始张力后记录肌肉的收缩情况, 30~60 min 后, 肌肉出现自发规律性收缩(稳定的收缩幅度、收缩频率和收缩持续时间)。

实验分组 用随机数字表法将已建立自主规律收缩的肌肉随机分为对照组和右美托咪定组, 每组 30 条。按子宫平滑肌的分组情况分别进行不同干预, 右美托咪定组: 肌肉出现自发性规律收缩 15 min 后以浓度累加的方式向浴槽中加入右美托咪定, 使其浓度分别达到 1×10⁻⁸、3×10⁻⁸、1×10⁻⁷、3×10⁻⁷、1×10⁻⁶、3×10⁻⁶、1×10⁻⁵ mol/L; 对照组每次均加入相同容量 Krebs 液。

每个浓度和剂量观察 3~4 个波形, 记录子宫平滑肌的收缩幅度、收缩频率和收缩持续时间。为了消除肌肉间收缩能力不同带来的影响, 每条肌肉均以自身作对照。将未加药前的收缩强度、收缩频率和持续时间的均值定义为基础值, 以 100% 表示。

统计分析 采用 SPSS 18.0 数据包进行分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较则采用成组 *t* 检验, 组内比较采用重复测量方差分析, 两两比较行 LSD 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

子宫平滑肌收缩情况 所有子宫平滑肌在 Krebs 液中均产生自发、规律收缩, 未加药前(即基础值), 右美托咪定组与对照组的收缩强度、收缩频

率和持续时间差异无统计学意义。对照组的子宫平滑肌在给予不同容量的 Krebs 液后收缩强度、收缩频率和收缩持续时间均未发生明显变化, 与基础值差异无统计学意义(表 1)。

与基础值比较, 当右美托咪定浓度为 1×10⁻⁸、3×10⁻⁸、1×10⁻⁷ 和 3×10⁻⁷ mol/L 时, 子宫平滑肌的收缩强度差异无统计学意义; 当右美托咪定浓度为 1×10⁻⁶、3×10⁻⁶ 和 1×10⁻⁵ mol/L 时, 子宫平滑肌收缩强度明显下降(P<0.05)(表 1)。

与基础值比较, 当右美托咪定浓度为 1×10⁻⁸、3×10⁻⁸ 和 1×10⁻⁷ mol/L 时, 其收缩频率差异无统计学意义; 当右美托咪定浓度为 3×10⁻⁷、1×10⁻⁶、3×10⁻⁶ 和 1×10⁻⁵ mol/L 时, 子宫平滑肌收缩频率明显减慢(P<0.05)(表 1)。

与基础值比较, 当右美托咪定浓度为 1×10⁻⁸、3×10⁻⁸ 和 1×10⁻⁷ mol/L 时, 其收缩持续时间差异无统计学意义; 当右美托咪定浓度为 3×10⁻⁷、1×10⁻⁶、3×10⁻⁶ 和 1×10⁻⁵ mol/L 时, 其收缩持续时间明显延长(P<0.05)(表 1)。

讨 论

近年来, 右美托咪定已经逐渐应用到产科麻醉中, 大量研究证实右美托咪定可以提高围术期镇静效果, 防治寒战发作^[9] 以及子宫收缩剂导致的不良反应^[10]。另外右美托咪定可以维持全身麻醉的循环动力学稳定, 缩短椎管麻醉神经阻滞的起效时间, 增强阻滞效果, 延长阻滞时间^[11]。且有研究证实右美托咪定尤其适用于妊娠合并高血压综合征、妊娠合并甲亢、妊娠合并肺动脉高压等产科危重症患者^[12-13]。右美托咪定在分娩镇痛中的应用也使其对子宫平滑肌自发性收缩的影响成为了临床关注的重点。一项动物研究显示, 右美托咪定对离体非妊娠鼠子宫平滑肌具有剂量依赖性的兴奋作用, 可以引起收缩强度增加、收缩频率增快、收缩时程缩短, 本研究与之前的动物实验研究^[14] 得出了截然不同的结果, 这可能与物种、激素水平和药物剂量不同有关。

Ebert 等^[15] 发现当患者右美托咪定血浆浓度高于 1.9 μg/L 时, 才能产生深度镇静, 而临床上使用的治疗剂量大约为 2.4 μg/L^[16]。因此本研究的起始浓度为 1×10⁻⁸ mol/L, 相当于 2 μg/L, 是临床上所使用的治疗剂量。同时本研究观察到 1×10⁻⁸~1×10⁻⁷ mol/L(2~20 μg/L) 浓度范围内, 肌肉收缩的频率、强度和持续时间不受影响, 即治疗剂量范

表 1 不同浓度右美托咪定对两组子宫平滑肌收缩情况的比较($\bar{x} \pm s$)

| 浓度(mol/L) | 组别 | 收缩强度(%) | 收缩频率(%) | 持续时间(%) |
|--------------------|-----|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 0(基础值) | 对照组 | 100±0 | 100±0 | 100±0 |
| | 实验组 | 100±0 | 100±0 | 100±0 |
| 1×10 ⁻⁸ | 对照组 | 97.90±8.47 | 96.13±11.82 | 98.23±13.15 |
| | 实验组 | 98.20±7.29 | 97.50±12.68 | 98.53±12.37 |
| 3×10 ⁻⁸ | 对照组 | 95.97±8.63 | 99.90±10.58 | 98.20±12.09 |
| | 实验组 | 96.97±8.74 | 98.10±6.13 | 98.57±13.99 |
| 1×10 ⁻⁷ | 对照组 | 97.47±7.55 | 97.43±10.53 | 97.40±10.03 |
| | 实验组 | 96.30±11.94 | 101.60±10.91 | 100.97±12.56 |
| 3×10 ⁻⁷ | 对照组 | 99.17±9.80 | 97.03±13.40 | 98.47±9.04 |
| | 实验组 | 93.80±12.99 | 103.93±12.17 ^{ab} | 111.47±10.83 ^{ab} |
| 1×10 ⁻⁶ | 对照组 | 98.10±11.87 | 99.20±10.35 | 100.20±6.22 |
| | 实验组 | 77.57±8.37 ^{ab} | 113.57±6.94 ^{ab} | 115.33±9.35 ^{ab} |
| 3×10 ⁻⁶ | 对照组 | 96.60±11.82 | 98.37±14.98 | 101.87±14.65 |
| | 实验组 | 73.07±11.47 ^{ab} | 121.87±11.1 ^{8ab} | 120.20±8.98 ^{ab} |
| 1×10 ⁻⁵ | 对照组 | 97.87±7.17 | 101.17±13.61 | 95.27±11.94 |
| | 实验组 | 68.77±11.87 ^{ab} | 130.07±14.11 ^{ab} | 125.73±7.44 ^{ab} |

注:与基础值比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

围内合理使用右美托咪定不会对子宫收缩有影响,在此浓度下使用,既不会导致子宫收缩不良而至术后大出血,也不会导致子宫强直收缩导致胎盘早剥或者流产等。同时本研究观察到当右美托咪定浓度高于 1×10^{-6} mol/L($200 \mu\text{g/L}$)时,子宫的收缩强度降低,收缩频率减慢,收缩持续时间延长,即高浓度时产生的是一些时间长久的无效宫缩。由于右美托咪定经过肾脏代谢,因此对于肾功能减退的患者,可能导致患者血浆药物浓度过高;另一方面孕产妇多较肥胖,长时间应用后易导致药物蓄积,存在导致子宫平滑肌收缩乏力和产后出血的风险。因此,本研究显示,对于产科患者应该慎重使用高浓度右美托咪定,且长时间大剂量使用右美托咪定后应加强对子宫平滑肌自发性收缩的观察,预防产后失血。

本研究设置对照组的目的是有两个,一是为了观察人妊娠子宫平滑肌在离体孵化后可持续收缩的时间,约为 $5 \sim 7$ h,与 Yoo 等^[4]研究一致,其可持续收缩时间足以研究不同浓度变化对平滑肌收缩的影响;二是为了验证实验组子宫平滑肌的收缩变

化,不是由于时间延长而衰减,而是由于药物浓度本身变化所导致。本研究采用的是经典的累积给药浓度递增法^[6,17],不对溶液进行更换,因为子宫肌肉脆弱,已建立起规律性收缩的子宫平滑肌如进行冲洗,对肌肉的刺激很大,肌肉可能因冲洗丧失收缩能力使实验无法进行。若每一次给药前都进行冲洗则可能有以下问题:(1)每次冲洗相当于一次刺激,相当于每次给药外界都给予了一次刺激,实验条件可控性变差;(2)子宫肌肉很脆弱,在每次冲洗过程中受到的损伤较大,即使应用缩宫素诱导子宫平滑肌收缩,也不能保证其能满足实验条件。

本研究存在一定的局限性:(1)离体实验没法替代在体研究,受内环境、激素水平的变化,也许在体研究会有所差异。(2)由于离体实验中使用的肌肉条脱离了中枢控制,因此无法验证药物对肌肉收缩的影响是否还能通过中枢途径。(3)本研究虽然观察到浓度依赖性抑制作用,但是未研究产生该现象的机制,那么加入各种受体阻滞剂预处理后,可能有助于研究其机制。

总之,右美托咪定以剂量依赖的方式抑制人离

体妊娠子宫平滑肌的自发性规律收缩,高浓度可引起收缩强度减弱、收缩频率减慢、收缩持续时间延长。

参 考 文 献

- [1] Arici G, Karsli B, Kayacan N, et al. The effects of bupivacaine, ropivacaine and mepivacaine on the contractility of rat myometrium. *Int J Obstet Anesth*, 2004, 13(2): 95-98.
- [2] Karsli B, Kayacan N, Kucukyavuz Z, et al. Effects of local anesthetics on pregnant uterine muscles. *Pol J Pharmacol*, 2003, 55(1): 51-56.
- [3] Yildiz K, Dogru K, Dalgic H, et al. Inhibitory effects of desflurane and sevoflurane on oxytocin-induced contractions of isolated pregnant human myometrium. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005, 49(9): 1355-1359.
- [4] Yoo KY, Lee JC, Yoon MH, et al. The effects of volatile anesthetics on spontaneous contractility of isolated human pregnant uterine muscle: a comparison among sevoflurane, desflurane, isoflurane, and halothane. *Anesth Analg*, 2006, 103(2): 443-447.
- [5] 罗东, 王泉云, 黄蔚, 等. 异丙酚对人离体妊娠子宫肌自发性收缩的影响. *四川大学学报(医学版)*, 2004, 35(5): 668-670.
- [6] Yoo KY, Lee J, Kim HS, et al. The effects of opioids on isolated human pregnant uterine muscles. *Anesth Analg*, 2001, 92(4): 1006-1009.
- [7] Kayacan N, Ertugrul F, Arici G, et al. In vitro effects of opioids on pregnant uterine muscle. *Adv Ther*, 2007, 24(2): 368-375.
- [8] 罗林丽, 吕胜, 罗东, 等. 芬太尼和舒芬太尼对兔离体子宫平滑肌自发性收缩的影响. *四川大学学报(医学版)*, 2013, 44(2): 213-217.
- [9] Nasser K, Ghadami N, Nouri B. Effects of intrathecal dexmedetomidine on shivering after spinal anesthesia for cesarean section: a double-blind randomized clinical trial. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 1107-1113.
- [10] Liu Y, Chen HX, Kang DL, et al. Influence of dexmedetomidine on incidence of adverse reactions introduced by hemabate in postpartum hemorrhage during cesarean section. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 13776-13782.
- [11] Zhao Y, Xin Y, Liu Y, et al. Effect of epidural dexmedetomidine combined with ropivacaine in labor analgesia: a randomized double-blinded controlled study. *Clin J Pain*, 2017, 33(4): 319-324.
- [12] Neumann MM, Davio MB, Macknet MR, et al. Dexmedetomidine for awake fiberoptic intubation in a parturient with spinal muscular atrophy type III for cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth*, 2009, 18(4): 403-407.
- [13] Toyama H, Wagatsuma T, Ejima Y, et al. Cesarean section and primary pulmonary hypertension: the role of intravenous dexmedetomidine. *Int J Obstet Anesth*, 2009, 18(3): 262-267.
- [14] Karaman S, Evren V, Firat V, et al. The effects of dexmedetomidine on spontaneous contractions of isolated gravid rat myometrium. *Adv Ther*, 2006, 23(2): 238-243.
- [15] Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*, 2000, 93(2): 382-394.
- [16] Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(8): 893-913.
- [17] Shin YK, Kim YD, Collea JV. The effect of propofol on isolated human pregnant uterine muscle. *Anesthesiology*, 1998, 89(1): 105-109.

(收稿日期:2018-02-18)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床麻醉学杂志》对来稿署名的要求

作者姓名在文题下方按序排列,一般不宜超过 6 位。排序应在投稿时确定,在编排过程中不应再作更换,如欲更换第一作者,需出具单位证明和由全体作者签名的申请。作者单位的邮编、所在城市、单位名称的全称和科室在首页脚注中说明。若其他作者不属同一单位,需写出各自单位,并在单位后用括号列出作者的姓名。作者应具备的条件:(1)参与选题和设计,或参与资料的分析和解释;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容;(3)能对编辑部的修改意见进行核修,在学术上进行答辩,并最终同意该文发表者。以上 3 条均需具备。“通信作者”系指研究生课题论文的导师或直接指导者、相关科研项目课题负责人及该文的主要责任者和联系者。“通信作者”对论文应具有与第一作者同等的权利和义务。