

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.17.016

右美托咪定对闭环麻醉下嗜铬细胞瘤切除患者术中血流动力学的影响研究^{*}

郭 瑞,何婉雯,王立勋,李 辉,陈友利,李建宾
(南方医科大学附属小榄医院麻醉科,广东中山 528415)

[摘要] **目的** 观察右美托咪定对闭环麻醉下嗜铬细胞瘤切除患者术中血流动力学的影响。**方法** 选取嗜铬细胞瘤临床功能 1 级患者 40 例,分为右美托咪定组($n=20$)于麻醉诱导前 30 min 启动右美托咪定靶控输注,浓度设为 3 ng/mL,对照组($n=20$)泵注等容量生理盐水。于丙泊酚闭环反馈复合瑞芬太尼靶控输注麻醉下通过 Swan-Gans 漂浮导管监测术前基础值(T_0),气管插管时(T_1)、切皮时(T_2)、切除瘤体时(T_3)、切除瘤体后 5 min (T_4)、切除瘤体后 10 min (T_5)、术毕(T_6)的心率(HR)、平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)、每搏指数(SI)、心排指数(CI)、肺动脉楔压(PCWP)、外周循环阻力指数(SVRI)和左室收缩功指数(LVSWI)。**结果** 右美托咪定组在 $T_1\sim T_3$ 的 HR、MAP、SVRI 和 LVSWI 均显著低于对照组($P<0.05$),SI 则高于对照组($P>0.05$);而在 $T_4\sim T_5$ 的 SI、CI、PCWP 及 SVRI 均显著低于对照组($P<0.05$)。**结论** 右美托咪定能使闭环麻醉下嗜铬细胞瘤切除患者术中血流动力学更加稳定。

[关键词] 右美托咪定;闭环麻醉;嗜铬细胞瘤;血流动力学
[中图分类号] R614 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2015)17-2351-03

Effects of dexmedetomidine on hemodynamics under venous closed-loop anesthesia in pheochromocytoma resection^{*}

Guo Rui, He Wanwen, Wang Lixun, Li Hui, Chen Youli, Li Jianbin

(Department of Anesthesiology, Xiaolan Hospital of Southern Medical University, Zhongshan, Guangdong 528415, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effects of dexmedetomidine on hemodynamics under venous closed-loop anesthesia in pheochromocytoma resection. **Methods** Forty patients with clinical classification 1 underwent pheochromocytoma, were randomly divided into 2 groups; the dexmedetomidine group and the control group, 20 patients in each group. 30 minutes before the anesthesia induction, dexmedetomidine target controlled infusion system was started in Dexmedetomidine group with concentration of 3 ng/mL. While patients in the control group was given the same volume of saline. At the closed loop feedback of propofol combined with remifentanyl target controlled infusion anesthesia, through Swan-Gans catheter monitoring heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), central venous pressure (CVP), stroke volume inDex (SI), cardiac inDex (CI), pulmonary artery wedge pressure (PCWP), peripheral vascular resistance inDex (SVRI) and left ventricular work inDex (LVSWI) at the time of preoperative baseline (T_0), tracheal intubation (T_1), skin incision (T_2), resection of tumor body (T_3), 5 min after excision of the tumor (T_4), 10 min after resection of the tumor (T_5), after operation (T_6). **Results** The HR, MAP, SVRI and LVSWI of Dex medetomidine group were significantly lower than those of the control group at T_1 to T_3 ($P<0.05$), but SI was higher than that of the control group ($P>0.05$); while the SI, CI, PCWP and SVRI were significantly lower than those of the control group at T_4 to T_5 ($P<0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine can maintain hemodynamics more stable under venous closed-loop anesthesia in pheochromocytoma resection.

[Key words] dexmedetomidine; closed-loop anesthesia; pheochromocytoma; hemodynamics

嗜铬细胞瘤手术病死率高的主要原因在于麻醉诱导或挤压肿瘤时发生严重的高血压危象、心力衰竭,甚至发生出血性脑卒中,在切除肿瘤后,发生难以控制的低血压,甚至休克。近些年来,随着对嗜铬细胞瘤病理生理的深入认识,更加有效的术前准备,监测手段的不断提高,超短效血管活性药物的应用,嗜铬细胞瘤体切除围术期的风险大为降低,但该类手术循环管理仍是较为棘手的难题。新型高选择性 α_2 受体激动剂右美托咪定具有较好的镇静催眠及交感抑制作用,目前国内关于其用于嗜铬细胞瘤手术的研究尚少见,本研究也希望能通过观察右美托咪定为该类手术循环管理方面提供临床参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 参考 Cheah 等^[1] 的分类,选取嗜铬细胞瘤临床功能 1 级(血压小于或等于 140/90 mm Hg,尿去甲肾上腺素大于 40.65 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ 或肾上腺素大于 6.42 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ 或多巴

胺大于 330.59 $\mu\text{g}/24\text{ h}$)患者 40 例,男 27 例,女 13 例,年龄 33~50 岁。美国麻醉医师学会(ASA)2~3 级, MRI 确认肿瘤位于右肾上腺 12 例,左肾上腺 28 例。术前尿 24 h 香草扁桃酸(VMA)定量,均超正常值,术后病理均证实为嗜铬细胞瘤,将患者分为对照组及右美托咪定组,两组患者术前一般情况差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 术前准备 所有患者术前准备均口服酚苄明 30~240 mg/d 共 4 周;心率(HR)超过 100 次/min 的病例需口服盐酸普萘洛尔 10~30 mg/d 治疗心动过速,每周检查指端微循环图像 1 次,以血压正常、肢端温暖、体质量增加、鼻塞等血流动力学指标和微循环图像恢复正常为充分扩容的标准,至术前血压平均控制为 120~130/80~90 mm Hg。红细胞压积纠正至 0.4 左右,术前予适量(50~100 mg)氢化可的松预防肾上腺

^{*} 基金项目:广东省中山市科技计划项目(2014A1FC117)。 作者简介:郭瑞(1979—),副主任医师,本科,主要从事麻醉学研究。

功能不足。

1.2.2 监护与穿刺置管准备 所有患者入室后开放静脉通道,接心电监护,休息 15 min 后测血流动力学数据作为基础值。局部麻醉下行桡动脉穿刺测动脉压,放置 Narcotrend 电极监测麻醉深度(德国 Narcotrend compact,机身号:T0898610)NI 值,经右颈内静脉放置 Swan-Gans 漂浮导管至肺动脉,以备血流动力学参数监测。

1.2.3 右美托咪定组预先靶控给药 右美托咪定组均采用 Rugloop-TCI 系统^[2](Department of Anesthesia,Ghent university,Belgium)内嵌 Dyck 药代动力学参数模型,通过专用数据线将已安装好该程序的计算机和 Graseby 3500(Graseby 公司,英国)连接,于麻醉诱导前 30 min 启动右美托咪定靶控输注,浓度设为 3 ng/mL,对照组泵注等容量生理盐水。

1.2.4 麻醉诱导与维持 丙泊酚采用闭环回路 TCI 反馈输注:由 CONCERT-CL 输注泵(批号:33110326 广西威利方舟科技有限公司)、RS232 串行接口、Narcotrend 脑电监护仪(型号:Narcotrend-compact,机身号:T0898610,德国)及患者组成,设定丙泊酚初始效应时靶浓度为 3 μg/mL,反馈指标设定意识深度(ND)值为 50~60。当患者 NI<50,丙泊酚反馈输注系统即停止给药;当 NI>60 且效应室浓度低于预定靶浓度时,此系统继续 TCI 反馈输注丙泊酚,丙泊酚靶控浓度由反馈输注泵自动

调节。瑞芬太尼靶控输注泵(北京思路高医疗科技有限公司生产,批号:CP-700TCI 型输注泵)不参与反馈,浓度设为固定值 3 ng/mL。待患者入睡后静脉给予阿曲库铵 0.7 mg/kg,微泵恒速给药 0.5 mg·kg⁻¹·h⁻¹维持,诱导后行气管插管。

1.3 参数记录 术前基础值(T₀)、气管插管时(T₁)、切皮时(T₂)、切除瘤体时(T₃)、切除瘤体后 5 min(T₄)、切除瘤体后 10 min(T₅)、术毕(T₆)的血流动力学参数,采用温度稀释法测定心输出量(CO),连续监测 HR,平均动脉压(MAP),中心静脉压(CVP),每搏指数(SI),心排指数(CI),肺动脉楔压(PCWP),外周循环阻力指数(SVRI)和左室收缩功指数(LVSWI)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件分析数据,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,计数资料采用率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

两组各项血流动力学参数在 T₁~T₃ 均显著升高而在 T₄、T₅ 显著降低($P<0.05$)。右美托咪定组在 T₁~T₃ 的 HR、MAP、SVRI 和 LVSWI 均显著低于对照组($P<0.05$),而 SI 则高于对照组($P>0.05$);在 T₄、T₅ 的 SI、CI、PCWP 均显著高于对照组($P<0.05$),而 SVRI、PCWP 均显著低于对照组($P<0.05$),T₆ 时两组间各血流动力学参数差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者各期血流动力学参数变化($\bar{x} \pm s, n=20$)							
项目	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆
HR(bpm)							
对照组	85±4	95±7 ^a	93±5 ^a	98±10 ^a	78±5 ^a	73±6 ^a	80±8
右美托咪定组	84±5	90±6 ^{ab}	91±4 ^{ab}	90±8 ^{ab}	77±6 ^a	72±7 ^a	79±6 ^a
MAP(mm Hg)							
对照组	93±5	128±12 ^a	119±9 ^a	128±11 ^a	86±10 ^a	84±7 ^a	91±7
右美托咪定组	92±4	114±10 ^{ab}	106±5 ^{ab}	110±12 ^{ab}	87±8 ^a	85±6 ^a	92±8
CVP(mm Hg)							
对照组	7.5±3.5	9.4±2.7 ^a	10.6±3.2 ^a	10.6±3.2 ^a	5.6±2.2 ^a	6.3±3.2 ^a	7.5±3.2
右美托咪定组	7.4±3.6	9.3±2.8 ^a	10.2±4.1 ^a	10.2±4.1 ^a	5.2±2.1 ^a	6.5±3.3 ^a	7.4±3.4
PCWP(mm Hg)							
对照组	12.5±3.1	13.6±2.6	13.2±2.5	14.8±2.1 ^a	11.1±2.5 ^a	11.0±2.1 ^a	10.5±2.5 ^a
右美托咪定组	13.2±3.4	12.9±3.2	13.1±2.4	15.4±2.5 ^a	9.5±1.4 ^{ab}	9.0±1.8 ^{ab}	11.3±2.6 ^a
SI(mL/m ²)							
对照组	43.4±5.6	48.5±3.8 ^a	47.5±5.9 ^a	53.4±4.5 ^a	33±2.8 ^a	32±2.2 ^a	35.8±2.2 ^a
右美托咪定组	42.6±6.3	52.8±4.6 ^b	51.3±6.4 ^b	58.5±5.3 ^b	36±2.1 ^b	35±2.6 ^b	36.4±2.4 ^a
CI(L·min ⁻¹ ·m ⁻²)							
对照组	2.9±0.4	3.5±0.5 ^a	3.5±0.5 ^a	4.0±0.5 ^a	2.6±0.5 ^a	2.6±0.4 ^a	3.0±0.9
右美托咪定组	2.9±0.3	3.4±0.4 ^a	3.6±0.4 ^a	3.9±0.3 ^a	3.1±0.4 ^b	3.0±0.3 ^b	3.0±0.5
SVRI(dyn·s·cm ⁻⁵ ·m ⁻²)							
对照组	2 396±736	2 856±765 ^a	2 730±632 ^a	2 937±864 ^a	2 116±436 ^a	1 985±502 ^a	2 054±656 ^a
右美托咪定组	2 294±675	2 335±742 ^{ab}	2 282±594 ^b	2 359±729 ^b	1 748±489 ^{ab}	1 517±445 ^{ab}	1 798±485 ^a
LVSWI(g·m·m ⁻²)							
对照组	40.3±9.4	63.4±4.1 ^a	61.7±3.6 ^a	72.4±3.3 ^a	37.4±3.6 ^a	35.1±3.2 ^a	46.7±3.5 ^a
右美托咪定组	41.5±8.6	59.8±3.8 ^{ab}	57.2±3.9 ^{ab}	68.8±4.8 ^{ab}	38.9±3.1 ^a	33.2±3.8 ^a	45.6±3.4 ^a

^a: $P<0.05$,与 T₀ 时比较;^b: $P<0.05$,与对照组比较。

3 讨 论

闭环靶控输注系统(CLTCI)是将机体对药物的实时反应如意识状态、肌肉松弛程度、HR、血压等变化及时反馈,并根据这种反馈效应调节药物的输注速率,调定点是所期望的药物效应和预期的麻醉深度^[3]。本研究仅根据意识深度指标 NI 进行反馈,临床麻醉深度一般要求该值一般介于 50~60 之间。Narcotrend 监测仪把监测到的实际 NI 值通过 RS232 串行接口数据系统传输给 CONCERT-CL 输注泵,该泵所接受的设定 NI 值即被设为 50~60,这意味着当患者 NI<50,麻醉偏深,反馈输注系统即停止给药;当 NI>60 麻醉偏浅,系统加速输注药物,CONCERT-CL 输注泵仅通过所接收的 NI 值作为参考自动调节药物输注速度,精确的维持 NI 为 50~60,被反馈调节的药物仅为丙泊酚。

新型高选择性 α_2 受体激动剂($\alpha_2 : \alpha_1 = 1\ 620 : 1$ ^[4])右美托咪定通过蓝斑产生镇静-催眠、抗焦虑作用,引发并维持自然非动眼睡眠(NREM)^[5-6],又通过激动 α_2 肾上腺素能受体和下行延髓-脊髓去甲肾上腺素能通路的起源,抑制交感神经^[7],也能通过脊髓及脊髓上行,甚至外周的 α_2 AAR 及 α_2 CAR 参与镇痛作用,减弱伤害性刺激^[8],因具备以上诸多优势,其在临床麻醉中的应用越来越广泛。在右美托咪定镇静作用的干预下可能会使得被反馈调节的丙泊酚浓度低于单纯丙泊酚镇静的血药浓度,荣健等^[9]报道了全身麻醉诱导前靶控输注右美托咪定(血浆靶浓度在 0.6 ng/mL)能使全身麻醉诱导意识消失时间缩短并减少麻醉诱导药物用量。右美托咪定与丙泊酚的相互作用并非本研究所要观察的对象,具体情况尚有待进一步研究,本研究旨在观察这种复合用药对血流动力学参数是否有更积极的影响。

本研究观察到两组患者的 HR、MAP、CVP、SI、CI、PCWP、SVRI 和 LVSWI 在 $T_1 \sim T_3$ 均较术前基础值显著增加,而在切除瘤体后 T_4 、 T_5 则显著下降。本研究采用的是 NI 反馈麻醉,所有被观察者麻醉意识深度在观察各期维持在几近相同的水平,因此在气管插管、切皮、切除瘤体等刺激较强时期丙泊酚靶控浓度水平也自动随反馈升高,但结果仍然导致以上各种血流动力学改变,提示嗜铬细胞瘤患者血流动力学参数对应激反应可能会更加敏感,存在着易激惹性。在正常人中这样的应激状态下血儿茶酚胺水平可以上到 200~2 000 pg/mL,而在嗜铬细胞瘤患者很小的应激即可使血儿茶酚胺水平达到 2 000~20 000 pg/mL。因此,在瘤体切除前可能需要更深的麻醉要才能较好的消除各种应激反射所致的血流动力学改变。

组间比较中,右美托咪定组在 $T_1 \sim T_3$ 时的 HR、MAP、SVRI 和 LVSWI 均显著低于对照组,这可能与右美托咪定通过激动 α_2 肾上腺素能受体和下行延髓-脊髓去甲肾上腺素能通路的起源抑制交感神经,降低反应性儿茶酚胺水平的作用有关。右美托咪定组在切除瘤体后 T_4 、 T_5 的 SI、CI 显著高于对照组,而 PCWP 和 SVRI 均显著低于对照组,可能因为瘤体切除后儿茶酚胺水平下降后,右美托咪定组受右美托咪定镇静作用影响,反馈性丙泊酚靶控浓度水平低于对照组,减弱了循环抑制作用较强的丙泊酚所致^[10],其结果可能会减少心肌后负荷及氧耗。1 项 3 395 例的 Meta 分析也表明,血管手术后 α_2 受体激动药的使用可降低病死率和心肌梗死发生率,在心脏手术中降低交感神经张力^[11],改善心肌负荷,减少了心肌缺血,也可减少病死率和心肌梗死发生率^[12-13]。另一项研究指出,盐酸右美托咪定可以成功地用于肺动脉高压患者二尖瓣置换术,与安慰药组比较,减少芬太尼的用量,降低全身血管阻力指

数(SVRI)和肺血管阻力指数(PVRI),并降低 MAP、平均肺动脉压(MPAP)和 PCWP^[14],这些结果与本研究是一致的。

总之,右美托咪定能使闭环麻醉下嗜铬细胞瘤切除患者术中血流动力学更加稳定。

参考文献

- [1] Cheah WK, Clark OH, Horn JK, et al. Laparoscopic adrenalectomy for Pheochromocytoma[J]. World J Surg, 2002, 26(4): 1048-1051.
- [2] Kreuer S, Wilhelm, Grundmann U, et al. Narcotrend inDex versus bispectral inDex as electroencephalogram measures of anesthesia[J]. Anesth Analg, 2004, 98(3): 692-697.
- [3] 王萌,许幸,吴新民. 脑电双频谱指数反馈调控异丙酚靶控输注静脉麻醉[J]. 中华麻醉学杂志, 2002, 22(6): 339-343.
- [4] Raekailio MR, Kuusela EK, Lehtinen ME, et al. Effects of exercise-induced stress and Dexamethomidine on plasma hormone and glucose concentrations and sedation in dogs treated with Dexmedetomidine[J]. Am J Vet Res, 2005, 66(2): 260-265.
- [5] 蒋正英,吴桂新,张宁,等. 不同负荷剂量右美托咪定对 SICU 患者镇静诱导期血流动力学的影响[J]. 重庆医学, 2014, 43(5): 516-517, 520.
- [6] 唐春林,谭平,吴文峰,等. 右美托咪啉与芬太尼对七氟醚麻醉术后躁动的预防作用研究[J]. 重庆医学, 2013, 42(17): 2007-2009.
- [7] Mantz J, Jossierand J, Hamada S. Dexmedetomidine: new insights[J]. Eur J Anaesthesiol, 2011, 28(1): 3-6.
- [8] 张亮,闵苏. 右美托咪啉用药安全性的研究进展[J]. 重庆医学, 2013, 42(9): 1066-1069.
- [9] 荣健,黄绍洪,牛丽君,等. 右美托咪啉对胃肠手术患者全身麻醉诱导期的影响[J/CD]. 中华普通外科学文献:电子版, 2010, 4(4): 341-344.
- [10] Wijeyesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis[J]. Am J Med, 2003, 114(5): 742-752.
- [11] 徐凯,郑文泽,胡毅平. 右美托咪定预防神经外科手术全麻苏醒期躁动的临床观察[J]. 重庆医学, 2014, 43(1): 120-121.
- [12] 田国平,崔剑,甯交琳,等. 右美托咪定对丙泊酚-瑞芬太尼麻醉下脊柱侧弯矫形术中唤醒效果的影响[J]. 重庆医学, 2014, 43(6): 674-675, 678.
- [13] Jalonen J, Hynynen M, Ku IA, et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery by-pass grafting[J]. Anesthesiology, 1997, 86(2): 331-345.
- [14] But AK, Ozgul U, Erd IF, et al. The effects of preoperative Dexmedetomidine infusion on hemodynamics in patients with pulmonary hypertension undergoing mitral-valve replacement surgery[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2006, 50(8): 1207-1212.