

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.06.015
文章编号: 1005-8982 (2019) 06-0065-04

氢吗啡酮对心脏病患者的心肌保护作用研究

崔秀雯, 刘岳鑫, 张英

(西南医科大学附属第二医院 麻醉科, 四川 泸州 646600)

摘要: 目的 探讨氢吗啡酮预处理对无需行心脏手术的心脏病患者是否具有心肌保护的作用。
方法 选择无需行心脏手术的心脏病患者 60 例, 随机分成对照组和实验组。全身麻醉诱导前 15 min, 对照组肌内注射生理盐水 2 ml, 实验组肌内注射氢吗啡酮 2 ml。观察两组患者肌内注射即刻 (T_0)、插管前 (T_1)、插管后 (T_2)、肌内注射后 1 h (T_3) 及拔管后 (T_4) 的血压、心率和心律失常情况。检测手术前和肌内注射后 6 和 24 h 的血清磷酸肌酸激酶同工酶、肌钙蛋白 I 及肌红蛋白的浓度。**结果** 两组患者收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 实验组心率低于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者 T_0 、 T_1 、 T_2 、 T_3 时的心律失常发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 实验组 T_4 时心律失常发生率低于对照组 ($P < 0.05$); 实验组肌内注射后 6 和 24 h 的血清磷酸肌酸激酶同工酶、肌红蛋白浓度及肌钙蛋白 I 异常增高率低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 氢吗啡酮预处理对无需行心脏手术的心脏病患者有心肌保护作用。

关键词: 心脏病; 氢吗啡酮; 心肌; 细胞保护

中图分类号: R614.4

文献标识码: A

Clinical observation of hydromorphone on myocardial protection in patients with heart disease

Xiu-wen Cui, Yue-xin Liu, Ying Zhang

(Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646600, China)

Abstract: Objective To investigate myocardial protection effect of hydromorphone protection effect on non-cardiac surgery in patients with heart disease. **Methods** Totally 60 heart disease patients without cardiac surgery were randomly divided into control group and experimental group. The control group received intramuscular injection of 2ml of normal saline 15 minutes before induction of general anesthesia, while the experimental group received intramuscular injection of 2ml of hydromorphone. The blood pressure, heart rate and the change of arrhythmia in two groups were recorded before intramuscular injection (T_0), before intubation (T_1), after intubation (T_2), 1 h after intramuscular injection (T_3) and after extubation (T_4). The concentration of serum creatine kinase isoenzyme, troponin I and myoglobin were detected before the operation, 6 h after intramuscular injection and 24 h after intramuscular injection. **Results** There was no difference between SBP and DBP (F high pressure=0.074, $P = 0.787$; F low pressure=1.280, $P = 0.262$); the heart rate in the experimental group was lower than that in the control group ($F = 11.781$, $P = 0.001$); there was no significant difference in the incidence of arrhythmia between the two groups immediately before intramuscular injection (T_0), before intubation (T_1), after intubation (T_2) and 1 h after intramuscular injection (T_3) ($P > 0.05$); the incidence of arrhythmia in the experimental group was lower than that in the control group after extubation (T_4) ($P < 0.05$); the concentration of serum creatine kinase isoenzyme, troponin I

收稿日期: 2018-09-21

[通信作者] 张英, E-mail: 1125266775@qq.com; Tel: 13551720908

and myoglobin in the experimental group were lower than those in the control group 6 h and 24 h after intramuscular injection, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** Hydromorphone preconditioning has myocardial protection effect on heart disease patients without cardiac surgery.

Keywords: heart diseases; hydromorphone; myocardium; cytoprotection

心脏病是影响人类健康的主要疾病,在我国每年有几十万人死于该病。心脏病患者的麻醉风险极高,术中心肌缺血,不仅影响患者的预后,同时也是手术成败的关键。在学者探寻药物对心肌保护的过程中,某些药物已被证实具有心肌保护作用,如阿片类药物吗啡和七氟烷等^[1-3]。氢吗啡酮是吗啡的长效半合成衍生物,镇痛效果为吗啡的 8 ~ 10 倍,且副作用少。本研究旨在观察氢吗啡酮预处理对心脏病患者是否具有吗啡一样的心肌保护作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 8 月—2017 年 3 月于西南医科大学附属第二医院就诊无需行心脏手术的心脏病患者 60 例。年龄 60 ~ 90 岁,体重 40 ~ 80 kg,美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiology, ASA)分级 II、III 级,术前明确诊断患有心脏疾病(冠状动脉硬化性心脏病、瓣膜性心脏病及老年退行性心脏病)的骨科、妇科及普外科手术患者。术前 6 个月内有心脏绞痛发作史患者、有严重或急性期哮喘者、既往有吸毒史或长期使用阿片类药物者不纳入本研究。采用随机数字表法将患者分为对照组和实验组,每组 30 例。对照组患者在麻醉诱导前 15 min 肌内注射生理盐水(四川科伦药业股份有限公司) 2 ml,实验组在麻醉诱导前 15 min 肌内注射盐酸氢吗啡酮(宜昌人福药业有限公司) 2 ml。

1.2 方法

两组患者麻醉方案均为:咪达唑仑 0.05 mg/kg,舒芬太尼 0.3 μ g/kg,顺式阿曲库铵 0.2 mg/kg,依托咪酯 0.3 mg/kg 诱导。3 min 后行气管插管并连接呼吸机机械通气,设置呼吸频率为 12 次/min,氧流量为 1.0 L/min,潮气量 6 ~ 8 ml/kg,维持呼吸末二氧化碳分压 35 ~ 45 mmHg。术中静吸复合麻醉,七氟烷 2% ~ 4% 吸入,瑞芬太尼 2 ~ 4 μ g/(kg·h) 泵入,丙泊酚 4 ~ 6 mg/(kg·h) 泵入,间断推注顺式阿曲库铵 2 ~ 4 mg 维持肌肉松弛。实时调节麻醉药的大小,使术中血压波动 \leq 20% 基础值。手术结束前 30 min

停用丙泊酚,手术结束时停用七氟烷、瑞芬太尼,洗肺(氧流量 6 ~ 8 L/min)。术毕均拔除气管导管送往麻醉复苏室。

记录肌内注射即刻(T_0)、插管前(T_1)、插管后(T_2)、肌内注射后 1 h(T_3)及拔管后(T_4)的收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)和心率(heart rate, HR),使用 Mindray T8 心电监护仪(中国迈瑞有限公司)记录心电图的心律失常(窦性心动过速,窦性心动过缓、房性期前收缩、室性期前收缩、室上性心动过速及心房颤动等情况。在手术前和肌内注射后 6 和 24 h 采集患者外周静脉血,送西南医科大学附属第二医院检验科。使用 Unicel DxI800 全自动化学发光免疫分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司)检测血清磷酸肌酸激酶同工酶(serum creatine kinase isoenzyme, CK-MB)、肌钙蛋白 I 及肌红蛋白的浓度,采用配套的肌红蛋白、肌钙蛋白及 CK-MB 试剂盒。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计数资料以率(%)或构成比表示,比较用 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用重复测量设计的方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者年龄、性别比例、体重、ASA 分级及心功能分级比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者血压比较

两组患者 T_0 、 T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4 时的血压比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点 SBP、DBP 比较,差异有统计学意义($F = 42.594$ 和 37.963 , 均 $P = 0.000$);②两组患者 SBP、DBP 比较,差异无统计学意义($F = 1.280$ 和 0.074 , $P = 0.262$ 和 0.787);③两组患者 SBP、DBP 变化趋势比较,差异无统计学意义($F = 1.037$ 和 1.407 , $P = 0.389$ 和 0.232)。见表 2。

2.3 两组患者心率比较

两组患者 T_0 、 T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4 时的心率比较,

表1 两组患者一般资料比较 (n=30)

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	男 / 女 / 例	体重 / (kg, $\bar{x} \pm s$)	ASA 分级 (II / III) / 例	心功能分级 例 (%)			
					I 级	II 级	III 级	IV 级
对照组	67.08 ± 9.00	14/16	57.92 ± 5.70	17/13	7 (23.33)	18 (60.00)	5 (16.67)	0 (0.00)
实验组	66.36 ± 6.02	13/17	61.45 ± 5.40	18/12	7 (23.33)	19 (63.33)	4 (13.33)	0 (0.00)
χ^2 值	0.364	0.067	0.509	0.068		0.138		
P 值	0.762	0.852	0.629	0.458		0.933		

表2 两组患者不同时间点血压比较 (n=30, mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	SBP					DBP				
	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
对照组	145.58 ± 7.52	110.92 ± 6.59	122.75 ± 2.66	108.08 ± 7.25	155.08 ± 4.59	77.92 ± 6.44	68.08 ± 3.36	64.58 ± 2.95	65.33 ± 9.69	88.08 ± 2.36
实验组	147.82 ± 8.07	107.88 ± 6.99	124.82 ± 6.51	108.18 ± 2.00	156.55 ± 2.96	80.00 ± 3.10	65.82 ± 6.46	63.00 ± 4.56	61.18 ± 9.04	88.09 ± 3.45

采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的心率比较,差异有统计学意义($F=13.936$, $P=0.000$);②两组患者心率比较,差异有统计学意义($F=11.781$, $P=0.001$);③两组患者心率变化趋势比较,差异无统计学意义($F=2.251$, $P=0.064$)。见表3。

2.4 两组患者心律失常发生率比较

两组患者 T₀、T₁、T₂、T₃、T₄ 时心律失常发生率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$), 两组患者 T₄ 心律失常

发生率比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表4。

2.5 两组患者心肌酶比较

两组患者术前血清 CK-MB、肌红蛋白浓度及肌钙蛋白 I 异常增高率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组患者肌内注射后 6 和 24 h 的血清 CK-MB、肌红蛋白浓度及肌钙蛋白 I 异常增高率比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$), 实验组低于对照组。见表5。

表3 两组患者不同时间点心率比较 (n=30, 次/min, $\bar{x} \pm s$)

组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
对照组	82.02 ± 7.57	74.33 ± 2.31	74.42 ± 8.43	73.92 ± 4.39	86.67 ± 4.40
实验组	78.99 ± 6.89	64.18 ± 1.22	68.45 ± 4.40	60.09 ± 7.08	80.55 ± 9.56

表4 两组患者心律失常发生率比较 [n=30, 例 (%)]

组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
对照组	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (16.67)	5 (16.67)	8 (26.67)
实验组	0 (0.00)	1 (3.33)	2 (6.67)	2 (6.67)	2 (6.67)
χ^2 值	0.000	1.017	1.456	1.456	4.320
P 值	1.000	0.313	0.227	0.227	0.037

表5 两组患者不同时间点心肌酶比较 (n=30)

组别	术前			肌内注射后 6 h			肌内注射后 24 h		
	CK-MB/ (ng/ ml, $\bar{x} \pm s$)	肌红蛋白 / (ng/ ml, $\bar{x} \pm s$)	肌红蛋白 I 异 常增高率 / %	CK-MB/ (ng/ ml, $\bar{x} \pm s$)	肌红蛋白 / (ng/ ml, $\bar{x} \pm s$)	肌红蛋白 I 异 常增高率 / %	CK-MB/ (ng/ ml, $\bar{x} \pm s$)	肌红蛋白 / (ng/ ml, $\bar{x} \pm s$)	肌红蛋白 I 异 常增高率 / %
对照组	4.05 ± 0.21	37.20 ± 5.90	0.00	5.05 ± 1.82	122.00 ± 11.72	26.67	9.25 ± 2.11	105.00 ± 10.94	26.67
实验组	3.97 ± 0.17	38.89 ± 4.82	0.00	4.05 ± 1.21	88.00 ± 7.85	3.33	6.05 ± 1.85	84.00 ± 6.94	3.33
χ^2 值	1.622	1.215	0.000	2.506	13.200	6.405	6.246	8.878	6.405
P 值	0.110	0.229	1.000	0.015	0.001	0.011	0.000	0.001	0.011

3 讨论

心脏病是影响围手术期病死率的重要因素,患者要避免术中肌缺血、缺氧。但是手术和麻醉会引起应激反应、炎症介质的释放及血流动力学的改变均能引起心肌缺血坏死。

吗啡是具有心肌保护作用的阿片类药物,其机制为:吗啡激活心肌细胞的 δ 及 κ 阿片受体,通过百日咳毒素敏感型 G 蛋白偶联,蛋白激酶 C 介导,使细胞膜和线粒体膜上的腺嘌呤核苷三磷酸敏感性钾离子通道开放,减少 Ca^{2+} 超载和氧自由基形成,减轻缺血再灌注损伤时心肌的损伤;吗啡可抑制由肿瘤坏死因子- α 、白介素-1 α 及白介素-8 诱导的中性粒细胞的活性和趋化作用。避免了这些炎症因子对心肌细胞的毒性作用^[4-6]。氢吗啡酮是吗啡的长效半合成衍生物,可刺激高位中枢和脊髓背角的阿片类受体产生强效镇痛作用。近年来有动物实验表明,氢吗啡酮可以减轻大鼠缺血再灌注损伤,其机制可能与抑制线粒体通透性转化孔开放有关^[7]。

肌钙蛋白 I 是反映心肌受损的特异性指标,能反映微小心肌病变和不稳定心绞痛,是早期诊断急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)最好的标志物。肌红蛋白是出现最早的心肌损伤标志物,但其特异性较差,阴性预测值为 100%。CK-MB 对诊断 AMI 的敏感性和临床特异性分别是 96.8% 和 89.6%^[8]。本研究实验组肌肉注射后 6 和 24 h 的血清 CK-MB、肌红蛋白浓度及肌钙蛋白 I 异常增高率低于对照组。表明氢吗啡酮预处理可以减轻无需行心脏手术心脏病患者的心肌损伤。两组患者心率随时间变化有差异,在拔管后,实验组心律失常发生率低于对照组。表明氢吗啡酮预处理可以减轻插管、手术创伤及拔管时强烈刺激对心脏的影响,从而起到心肌保护作用。

应激反应削弱了机体正常的生理功能,导致全身性不良改变,进而增加围手术期并发症的发生。应激反应引起交感-肾上腺髓质系统、肾素-血管紧张素系统的活动加强,下丘脑-腺垂体-肾上腺皮质轴兴

奋,引起交感神经、内分泌及免疫系统改变,这些将导致心肌损伤,引起严重的并发症^[9]。可以提高心脏病患者机体疼痛阈值,阻止伤害性刺激传导,稳定血流动力学,减少围手术期心脏不良事件的发生,有效地抑制了麻醉及手术引起的应激反应^[10-11]。

综上所述,氢吗啡酮预处理对无需行心脏手术心脏病患者具有心肌保护作用。其机制可能与氢吗啡酮抑制了麻醉及手术引起的应激反应有关。

参 考 文 献:

- [1] 冯燕,张霞婧,邵勇平. 吗啡复合七氟烷后处理对胸腔镜下二尖瓣置换术患者的心肌保护作用[J]. 中国体外循环杂志, 2015, 13(02): 81-85.
- [2] CHEN Z, SPAHN D R. Morphine postconditioning protects against reperfusion injury: the role of protein kinase c-epsilon, extracellular signal-regulated kinase 1/2 and mitochondrial permeability transition pores cell[J]. *Physiol Biochem*, 2016, 39(5): 1930-1940.
- [3] ZHANG N, CHEN K, RHA S W. Morphine in the setting of acute myocardial infarction: pros and cons[J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34(4): 746-748.
- [4] CHEN Z, LI T, ZHANG B. Morphine postconditioning protects against reperfusion injury in the isolated rat hearts[J]. *J Surg Res*, 2008, 145(2): 287-294.
- [5] BELLANDI B, ZOCCHI C, XANTHOPOULOU I, et al. Morphine use and myocardial reperfusion in patients with acute myocardial infarction treated with primary PCI[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221(25): 567-571.
- [6] 陈作雷,周廷发,刘中凯. 吗啡后处理对大鼠离体心脏缺血再灌注损伤的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2009, 29(2): 111-114.
- [7] 陈齐,张英,刘庆,等. 氢吗啡酮后处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响及线粒体通透性转换孔在其中的作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2015, 35(10): 1197-1201.
- [8] 周新,涂植光. 临床生物化学和生物化学检验[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006: 284-294.
- [9] 高珊,李伟彦. 手术应激反应的监测与调控[J]. 医学综述, 2014, 20(11): 2011-2013.
- [10] 张扬,丁楠楠,徐阳,等. 氢吗啡酮超前镇痛对妇科腹腔镜手术应激反应的影响[J]. *Herald of Medicine*, 2017, 36(4): 417-419.
- [11] 陈杰华,马海燕. 盐酸氢吗啡酮应用于腹腔镜胆囊切除术老年患者对气管插管应激反应和围术期细胞因子的影响[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(7): 955-957.

(李科 编辑)