

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.07.020

文章编号: 1005-8982 (2019) 07-0102-06

## 右美托咪定预处理联合后处理对 心肌缺血再灌注损伤的影响

黄海<sup>1</sup>, 刘玉杰<sup>2</sup>, 冯璐<sup>2</sup>, 李志军<sup>2</sup>, 刘玲<sup>2</sup>, 于泳浩<sup>1</sup>

(1. 天津医科大学总医院 麻醉科, 天津 300052; 2. 天津中医药大学  
第二附属医院 麻醉科, 天津 300150)

**摘要:** **目的** 观察右美托咪定预处理联合后处理对心肌缺血再灌注损伤的保护作用。**方法** 选取天津医科大学总医院 120 例心脏瓣膜置换术患者。随机分为 3 组, 右美托咪定预处理组 (preD 组)、右美托咪定后处理组 (posD 组) 及右美托咪定预处理联合后处理组 (pre-posD 组), 每组 40 例。preD 组和 pre-posD 组于阻断主动脉前 30 min 静脉输注右美托咪定 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , posD 组输注等容量生理盐水; posD 组和 pre-posD 组于开放主动脉前 30 min 灌注液中加入右美托咪定 0.2 ~ 1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  进行心脏灌注, preD 组灌注液中加入等容量生理盐水。观察麻醉诱导前 5 min ( $T_0$ )、开放主动脉后 15 min ( $T_1$ )、体外心肺转流 (CPB) 结束时 ( $T_2$ )、术后 4 h ( $T_3$ )、术后 16 h ( $T_4$ )、术后 36 h ( $T_5$ )、术后 72 h ( $T_6$ ) 的心率 (HR)、平均动脉压 (MAP) 及术中脑电双频指数 (BIS) 的变化, 记录心脏复跳时间和心脏复跳情况, 记录 3 组前并行循环时间 ( $T_{\text{pre}}$ )、主动脉阻断时间 ( $T_{\text{ab}}$ ) 及后并行循环时间 ( $T_{\text{pos}}$ )。检测各时间点血浆肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6)、血清心肌肌钙蛋白 (cTnI) 浓度及肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 活性。**结果** 不同时间点 3 组 HR、MAP 值差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。  $T_1 \sim T_6$  时 pre-posD 组血浆 TNF- $\alpha$  浓度低于 preD 和 posD 组 ( $P < 0.05$ )。  $T_2 \sim T_6$  时 pre-posD 组血浆 IL-6 浓度低于 preD 组和 posD 组 ( $P < 0.05$ )。  $T_1 \sim T_6$  时 pre-posD 组血浆 CK-MB 活性弱于 preD 组和 posD 组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 右美托咪定预处理联合后处理较单纯的预处理或单纯的后处理能更有效地抑制炎症因子的产生和释放, 具有更好的心肌保护功能。

**关键词:** 心肌再灌注损伤; 右美托咪定 / 麻醉药; 缺血预处理, 心肌; 缺血后处理

**中图分类号:** R614

**文献标识码:** A

## Effect of Dexmedetomidine preconditioning and postconditioning on myocardial ischemia-reperfusion injury during cardiopulmonary bypass

Hai Huang<sup>1</sup>, Yu-jie Liu<sup>2</sup>, Lu Feng<sup>2</sup>, Zhi-jun Li<sup>2</sup>, Ling Liu<sup>2</sup>, Yong-hao Yu<sup>1</sup>

(1. Department of Anesthesiology, General hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China;

2. Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM,  
Tianjin, 300150, China)

**Abstract: Objective** To observe the effects of Dexmedetomidine preconditioning and postconditioning on myocardial ischemia-reperfusion injury during cardiopulmonary bypass. **Methods** Totally 120 patients who underwent mitral valve or aortic valve replacement surgery were randomly divided into three groups ( $n = 40$ ): dexmedetomidine preconditioning group (pre-D group), the dexmedetomidine postconditioning group (post-D group), and dexmedetomidine preconditioning combined with postconditioning group (pre-post-D group). Dexmedetomidine

收稿日期: 2018-09-15

[通信作者] 于泳浩, E-mail: yyu@tmu.edu.cn; Tel: 022-60814236

preconditioning was achieved by intravenous injection of dexmedetomidine (1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 30 minutes before aortic cross-clamping. Dexmedetomidine postconditioning was achieved by intravenous injection of dexmedetomidine (0.2-1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 30 minutes before aorta declamping. Clinical characters were recorded including serum TNF- $\alpha$ , IL-6, CK-MB, and cTnI, MAP, HR, and BIS were recorded at various time point  $T_0$ , 15 minutes after aorta de-clamping ( $T_1$ ), end of bypass ( $T_2$ ), 4 h ( $T_3$ ), 16 h ( $T_4$ ), 36 h ( $T_5$ ) and 72 h ( $T_6$ ) postoperatively. The incidence of spontaneous recovery of heart beat after aorta de-clamping and ventricular arrhythmia, the ante-parallel cycle time, aorta clamping time and post-parallel cycle time were also recorded. **Results** No obvious differences in the values of HR and MAP was identified. Compared with group preD and group posD, the serum levels of TNF- $\alpha$ , CK-MB and IL-6 were decreased in pre-post-D group at  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $T_5$ ,  $T_6$ . **Conclusions** Dexmedetomidine preconditioning combined with postconditioning may offer better myocardial protective effect against ischemia-reperfusion injury probably through downregulating inflammatory response.

**Keywords:** myocardial reperfusion injury; Dexmedetomidine/anaesthetic; ischemic preconditioning, myocardial; postischemic treatment

右美托咪定属于咪唑类衍生物,是美托咪定的右旋异构体,是高效、高选择性的 $\alpha_2$ 肾上腺素能受体激动剂。右美托咪定在心肌缺血再灌注损伤中起到抗细胞凋亡、抗氧化应激及抗炎反应作用<sup>[1-2]</sup>。同时围术期应用右美托咪定可以降低心血管不良事件发生率和患者病死率<sup>[3]</sup>。目前右美托咪定正逐渐应用到心脏手术麻醉中。动物实验和临床研究均显示右美托咪定预处理或后处理能减轻心肌缺血再灌注损伤<sup>[4-6]</sup>。心肌缺血再灌注损伤中右美托咪定预处理联合后处理能否提供较单一预处理或后处理更好的心肌保护作用,目前尚不清楚。本研究拟观察右美托咪定预处理联合后处理对缺血再灌注心肌的保护作用,为临床合理使用右美托咪定保护缺血再灌注心肌提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2016年3月—2017年6月天津医科大学总医院择期行心脏瓣膜置换术患者120例。患者性别不限,年龄35~48岁,体重指数(BMI)21.8~26.6  $\text{kg}/\text{m}^2$ , ASA II或III级,心功能II或III级。采用随机数字表法将所有患者随机分为右美托咪定预处理组(preD组)、右美托咪定后处理组(posD组)及右美托咪定预处理联合后处理组(pre-posD组),每组40例。排除标准:术前患者存在心律失常、高血压、血气分析异常、电解质紊乱、血红蛋白 $<100\text{ g}$ 、肝肾及肺功能异常。研究经本院医学伦理委员会批准,术前所有患者知情并签署知情同意书。

### 1.2 麻醉方法

麻醉前30 min患者肌肉注射东莨菪碱50  $\text{mg}/\text{kg}$ ,

吗啡0.10~0.15  $\text{mg}/\text{kg}$ 。入室后连接监护仪监测心率(HR)、血压(BP)、血氧饱和度( $\text{SpO}_2$ )、时间(T)、心电图(ECG)、呼吸末二氧化碳分压( $\text{PETCO}_2$ )及脑电双频指数(BIS)。经面罩吸氧,建立上肢静脉通路,6~8  $\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 速度持续静脉滴注复方氯化钠溶液。于局部麻醉下行左桡动脉穿刺置管,进行有创动脉血压监测。依次静注咪达唑仑、舒芬太尼、依托咪酯及维库溴铵进行麻醉诱导,气管插管后行机械控制通气。麻醉诱导后行右颈内静脉穿刺并留置静脉导管,监测中心静脉压(CVP)和输注聚明胶肽注射液。麻醉维持:术中根据麻醉深度间断追加咪达唑仑、舒芬太尼、罗库溴铵,复合吸入七氟醚维持麻醉,主动脉开放心脏复跳后静脉输注硝酸甘油和多巴胺维持平均动脉压(MAP)在80 mmHg左右。

### 1.3 体外循环

采用Stockert-SC型人工心肺机进行体外心肺分流术(cardiopulmonary bypass, CPB)。全身肝素化且ACT $>480\text{ s}$ 后建立CPB,维持平均动脉压在50~70 mmHg。鼻咽温降至 $31^\circ\text{C}$ 时阻断升主动脉,经主动脉根部灌入晶体停跳液,首次20  $\text{ml}/\text{kg}$ ,以后停跳液10  $\text{ml}/\text{kg}$ 每隔30 min灌注1次,保持心脏静止和心电图处于等电位线,CPB中血气指标维持在正常范围。其中preD组和pre-posD组于阻断主动脉前30 min静脉输注右美托咪定1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ (美国Abbott公司;规格:2 ml:200  $\mu\text{g}$ ;国药准字H20090248),而posD组输注等量生理盐水;开放主动脉前30 min于posD组和pre-posD组灌注液中加入右美托咪定0.2~1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 进行心脏灌注<sup>[7-8]</sup>,而preD组灌注液中加入等量生理盐水。

#### 1.4 血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-6、cTn I 浓度及 CK-MB 活性检测

抽取患者桡动脉血 4 ml, 离心后留取血清, 放入 70℃ 冰箱保存待检。血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-6 检测采用放射免疫法。抽取 1 ml 血清并加入 10  $\mu$ l 抑肽酶, 被检血清 IL-6 和 TNF- $\alpha$  标准品 100  $\mu$ l 与 100  $\mu$ l 的  $^{125}$ I-IL-6 和  $^{125}$ I-TNF- $\alpha$  及 100  $\mu$ l 的 IL-6 和 TNF- $\alpha$  抗血清溶液加在一起, 混匀后 4℃ 温育 24 h, 然后加入免疫分离剂 500  $\mu$ l, IL-6 和 TNF- $\alpha$  与抗体的复合物产生沉淀。离心分离后测定总放射性。除去上层清液后测定沉淀的放射性。计算各标准点的结合率, 并作出标准曲线, 被检血清根据各标准点的结合率可从标准曲线查得 IL-6 或 TNF- $\alpha$  浓度, 试剂盒均购自上海信帆生物科技有限公司 (IL-6 产品批号: XF1002B; TNF- $\alpha$  产品批号: XFFM1870)。采用电化学发光免疫分析系统检测血清心肌肌钙蛋白 (cTn I), 免疫抑制法检测心肌型肌酸激酶同工酶 (CK-MB)。

#### 1.5 观察指标

监测 3 组患者分别在麻醉诱导前 5 min ( $T_0$ )、开放主动脉后 15 min ( $T_1$ )、CPB 结束时 ( $T_2$ )、术后 4 h ( $T_3$ )、术后 16 h ( $T_4$ )、术后 36 h ( $T_5$ )、术后 72 h ( $T_6$ ) HR、MAP 及术中 BIS 的变化, 记录心脏复跳时间 (主动脉开放至心脏自主复跳时间) 和心脏复跳情况, 记录 3 组前并行循环时间 ( $T_{pre}$ )、主动脉阻断时间 ( $T_{ab}$ ) 及后并行循环时间 ( $T_{pos}$ )。检测上述各时间点血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-6、cTnI 浓度及 CK-MB 活性。

#### 1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 16.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 符合正态分布的计量资

料, 组间比较采用方差分析, 组内比较采用 LSD- $t$  检验, 不符合正态分布的采用秩和检验; 计数资料以例 (%) 表示, 比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组患者一般情况比较

3 组患者性别、年龄、BMI、ASA 分级等一般情况比较, 差异无统计意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 3 组患者一般情况比较 ( $n = 40$ )

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	BMI/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	ASA (II/III) /例
preD 组	18/22	41.6 $\pm$ 6.2	24.6 $\pm$ 2.1	16/24
posD 组	17/23	43.8 $\pm$ 5.4	25.2 $\pm$ 2.3	19/21
pre-posD 组	21/19	42.5 $\pm$ 4.8	23.8 $\pm$ 2.5	17/23
$\chi^2/F$ 值	3.119	1.841	1.424	2.581
$P$ 值	0.074	0.102	0.124	0.083

### 2.2 3 组患者 MAP 和 HR 比较

3 组患者 MAP 和 HR 的比较采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的 MAP、HR 有差异 ( $F = 10.682$  和  $15.682$ ,  $P = 0.043$  和  $0.037$ ); ②3 组间的 MAP、HR 无差异 ( $F = 4.628$  和  $3.468$ ,  $P = 0.876$  和  $1.292$ ); ③3 组间的 MAP、HR 变化趋势无差异 ( $F = 1.285$  和  $3.824$ ,  $P = 2.526$  和  $1.214$ )。见表 2。

### 2.3 3 组患者 $T_{pre}$ 、 $T_{ab}$ 、 $T_{pos}$ 比较

3 组 CPB  $T_{pre}$ 、 $T_{ab}$  及  $T_{pos}$  比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 2 3 组患者 MAP 和 HR 比较 ( $n = 40$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

指标	$T_0$	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$	$T_5$	$T_6$
HR/(次/min)							
preD 组	83.5 $\pm$ 8.6	72.4 $\pm$ 7.9 <sup>†</sup>	75.3 $\pm$ 8.2 <sup>†</sup>	78.6 $\pm$ 7.1	80.4 $\pm$ 7.3	83.2 $\pm$ 6.9	82.4 $\pm$ 7.6
posD 组	85.3 $\pm$ 7.8	73.3 $\pm$ 8.1 <sup>†</sup>	76.5 $\pm$ 7.6 <sup>†</sup>	79.7 $\pm$ 6.8	81.3 $\pm$ 8.1	82.8 $\pm$ 7.0	83.4 $\pm$ 7.2
pre-posD 组	83.7 $\pm$ 7.5	71.7 $\pm$ 6.8 <sup>†</sup>	75.8 $\pm$ 7.4 <sup>†</sup>	78.2 $\pm$ 7.2	79.5 $\pm$ 6.7	83.7 $\pm$ 7.3	82.5 $\pm$ 6.9
MAP/mmHg							
preD 组	84.4 $\pm$ 7.4	61.6 $\pm$ 6.2 <sup>†</sup>	70.8 $\pm$ 8.5 <sup>†</sup>	72.6 $\pm$ 7.7 <sup>†</sup>	71.2 $\pm$ 7.4 <sup>†</sup>	81.6 $\pm$ 6.7	82.3 $\pm$ 6.1
posD 组	82.6 $\pm$ 8.2	63.8 $\pm$ 4.4 <sup>†</sup>	72.6 $\pm$ 7.7 <sup>†</sup>	71.7 $\pm$ 6.4 <sup>†</sup>	73.1 $\pm$ 5.9 <sup>†</sup>	83.8 $\pm$ 7.4	83.3 $\pm$ 5.8
pre-posD 组	83.2 $\pm$ 7.6	62.5 $\pm$ 5.6 <sup>†</sup>	71.2 $\pm$ 6.8 <sup>†</sup>	71.5 $\pm$ 7.3 <sup>†</sup>	72.2 $\pm$ 6.7 <sup>†</sup>	82.5 $\pm$ 6.2	82.7 $\pm$ 5.3

注: <sup>†</sup> 与  $T_0$  时比较,  $P < 0.05$

表3 3组患者  $T_{pre}$ 、 $T_{ab}$ 、 $T_{pos}$  比较  
( $n=40$ , min,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	$T_{pre}$	$T_{ab}$	$T_{pos}$
preD组	8.5 ± 1.5	52.4 ± 6.3	26.6 ± 5.8
posD组	8.6 ± 1.3	55.3 ± 7.1	28.2 ± 6.2
pre-posD组	8.3 ± 1.6	54.6 ± 6.6	27.3 ± 5.4
F值	0.763	1.207	4.221
P值	0.183	0.132	0.076

2.4 3组患者心脏复跳情况比较

3组患者心脏复跳时间、自动复跳例数、心室纤颤发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表4。

2.5 3组患者不同时间点 TNF- $\alpha$  和 IL-6 血浆浓度比较

3组患者不同时间点 TNF- $\alpha$  和 IL-6 血浆浓度

表4 3组患者心脏复跳情况比较 ( $n=40$ )

组别	心脏复跳时间/s	自动复跳/例	室颤例(%)
preD组	98.3 ± 11.2	35	5 (12.5)
posD组	101.5 ± 10.5	34	6 (15.0)
pre-posD组	103.2 ± 11.7	36	4 (10.0)
F/ $\chi^2$ 值	6.284	1.597	3.982
P值	0.067	0.122	0.082

比较采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 血浆浓度有差异( $F=47.528$ 和 $41.285$ ,均 $P=0.000$ );②3组 TNF- $\alpha$ 、IL-6 血浆浓度有差异( $F=36.173$ 和 $40.362$ ,均 $P=0.000$ ),preD组和posD组  $T_1 \sim T_6$  时的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 血浆浓度与pre-posD组高( $P<0.05$ );③3组 TNF- $\alpha$ 、IL-6 血浆浓度变化趋势有差异( $F=35.082$ 和 $28.352$ ,均 $P=0.000$ )。见表5。

表5 3组患者不同时间点 TNF- $\alpha$  和 IL-6 血浆浓度变化比较 ( $n=40$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

指标	$T_0$	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$	$T_5$	$T_6$
TNF- $\alpha$ / (pg/L)							
preD组	4.33 ± 0.69	5.87 ± 0.80 <sup>(1,2)</sup>	10.36 ± 1.12 <sup>(1,2)</sup>	17.41 ± 1.46 <sup>(1,2)</sup>	23.52 ± 1.78 <sup>(1,2)</sup>	18.43 ± 1.13 <sup>(1,2)</sup>	10.13 ± 0.67 <sup>(1,2)</sup>
posD组	4.26 ± 0.51	5.85 ± 0.67 <sup>(1,2)</sup>	11.16 ± 1.16 <sup>(1,2)</sup>	17.33 ± 1.51 <sup>(1,2)</sup>	22.77 ± 1.90 <sup>(1,2)</sup>	17.67 ± 1.06 <sup>(1,2)</sup>	10.09 ± 0.58 <sup>(1,2)</sup>
pre-posD组	4.28 ± 0.57	5.17 ± 0.62 <sup>*</sup>	8.21 ± 0.92 <sup>(1)</sup>	11.95 ± 1.18 <sup>(1)</sup>	16.42 ± 1.57 <sup>*</sup>	12.31 ± 0.94 <sup>(1)</sup>	9.81 ± 0.54 <sup>(1)</sup>
IL-6 / (ng/ml)							
preD组	0.08 ± 0.01	0.10 ± 0.02	0.17 ± 0.03 <sup>(1,2)</sup>	0.32 ± 0.08 <sup>(1,2)</sup>	0.97 ± 0.16 <sup>(1,2)</sup>	0.65 ± 0.15 <sup>(1,2)</sup>	0.36 ± 0.13 <sup>(1,2)</sup>
posD组	0.07 ± 0.02	0.10 ± 0.01	0.16 ± 0.03 <sup>(1,2)</sup>	0.30 ± 0.09 <sup>(1,2)</sup>	0.94 ± 0.17 <sup>(1,2)</sup>	0.66 ± 0.14 <sup>(1,2)</sup>	0.34 ± 0.15 <sup>(1,2)</sup>
pre-posD组	0.08 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.15 ± 0.02 <sup>(1)</sup>	0.23 ± 0.07 <sup>(1)</sup>	0.66 ± 0.15 <sup>(1)</sup>	0.54 ± 0.12 <sup>(1)</sup>	0.25 ± 0.11 <sup>(1)</sup>

注:1)与 $T_0$ 时比较, $P<0.05$ ;2)与pre-posD组比较, $P<0.05$

2.6 3组患者不同时间点血浆 CK-MB 活性和 cTn I 浓度比较

3组患者不同时点血浆 CK-MB 活性和 cTn I 浓度变化比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的 CK-MB、cTn I 活性有差异( $F=32.687$ 和

$24.691$ ,均 $P=0.000$ );②3组 CK-MB、cTn I 活性有差异( $F=41.055$ 和 $37.258$ ,均 $P=0.000$ ),preD组和posD组  $T_1 \sim T_6$  时的 CK-MB、cTn I 活性与pre-posD组比较,preD组和posD组较高;③3组 CK-MB、cTn I 活性变化趋势有差异( $F=28.171$ 和 $37.285$ ,均 $P=0.000$ )。见表6。

表6 3组患者不同时间点血浆 CK-MB 活性和 cTn I 浓度变化比较 ( $n=40$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

指标	$T_0$	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$	$T_5$	$T_6$
CK-MB / (u/L)							
preD组	6.81 ± 0.23	25.35 ± 3.75 <sup>(1,2)</sup>	40.36 ± 5.59 <sup>(1,2)</sup>	67.44 ± 7.46 <sup>(1,2)</sup>	45.64 ± 6.17 <sup>(1,2)</sup>	39.34 ± 5.94 <sup>(1,2)</sup>	14.31 ± 1.76 <sup>(1,2)</sup>
posD组	7.06 ± 0.21	23.05 ± 2.69 <sup>(1,2)</sup>	40.16 ± 5.78 <sup>(1,2)</sup>	64.31 ± 6.93 <sup>(1,2)</sup>	44.87 ± 5.95 <sup>(1,2)</sup>	38.76 ± 5.87 <sup>(1,2)</sup>	14.11 ± 1.55 <sup>(1,2)</sup>
pre-posD组	6.85 ± 0.19	15.87 ± 2.26 <sup>(1)</sup>	25.21 ± 3.56 <sup>(1)</sup>	47.59 ± 5.38 <sup>(1)</sup>	23.21 ± 4.73 <sup>(1)</sup>	17.13 ± 4.46 <sup>(1)</sup>	8.91 ± 0.62 <sup>(1)</sup>

续表 6

指标	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	T <sub>5</sub>	T <sub>6</sub>
cTn I / (ng/ml)							
preD 组	0.79 ± 0.04	0.95 ± 0.08 <sup>(1)2)</sup>	0.97 ± 0.10 <sup>(1)2)</sup>	0.98 ± 0.08 <sup>(1)2)</sup>	1.06 ± 0.11 <sup>(1)2)</sup>	1.12 ± 0.13 <sup>(1)2)</sup>	1.13 ± 0.12 <sup>(1)2)</sup>
posD 组	0.77 ± 0.03	0.91 ± 0.06 <sup>(1)2)</sup>	0.93 ± 0.09 <sup>(1)2)</sup>	0.93 ± 0.07 <sup>(1)2)</sup>	0.98 ± 0.10 <sup>(1)2)</sup>	1.08 ± 0.11 <sup>(1)2)</sup>	1.07 ± 0.13 <sup>(1)2)</sup>
pre-posD 组	0.81 ± 0.05	0.82 ± 0.06	0.94 ± 0.05 <sup>(1)</sup>	0.97 ± 0.06 <sup>(1)</sup>	0.99 ± 0.08 <sup>(1)</sup>	1.07 ± 0.13 <sup>(1)</sup>	0.91 ± 0.09 <sup>(1)</sup>

注: 1) 与 T<sub>0</sub> 时比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与 pre-posD 组比较,  $P < 0.05$

### 3 讨论

心肌缺血最有效的措施就是及时恢复冠状动脉灌注, 提供缺血区心肌的血液供应。但这种缺血区心肌再灌注又会给心肌带来更为严重的缺血再灌注损伤<sup>[9]</sup>。缺血再灌注损伤的发生机制为钙超载、自由基损伤、白细胞嵌塞、无复流现象、内环境紊乱及组织细胞损伤<sup>[10]</sup>。

本研究中右美托咪定预处理组、后处理组及预处理联合后处理组主动脉开放后, 心脏室颤率分别为 12.5%、15.0% 和 10.0%, 而国内学者研究发现未实施干预时, 主动脉开放后心脏室颤率为 17.5%<sup>[11]</sup>。显示出右美托咪定能够减少 CPB 中心脏复跳室颤的发生。这主要是因为右美托咪定为高选择性的  $\alpha_2$ - 肾上腺素受体激动剂, 作用于突触前的  $\alpha_2$ - 肾上腺素受体, 负反馈调节突触前递质的释放, 可以抑制突触前膜对去甲肾上腺素递质的释放。这也是临床静脉泵注右美托咪定可以明显控制室速和室颤风暴的原因<sup>[12]</sup>。右美托咪定抑制心肌缺血再灌注损伤后心肌复极的不均一性, 起到稳定心肌缺血再灌注损伤心肌心电传导, 降低复灌性心律失常发生率的作用, 其机制可能与右美托咪定抑制缝隙连接失耦联、抑制 Cx43 表达减少及分布紊乱有关<sup>[13]</sup>。

TNF- $\alpha$  是一种重要的炎症细胞因子, 体外循环期间 TNF- $\alpha$  血浆浓度的升高比其他细胞因子快, 在炎症反应中具有启动、触发作用, 并诱发其他炎症介质的释放<sup>[14-15]</sup>。IL-6 是一种急性相反应促进因子, 血液中活化的单核细胞为其主要来源。淋巴细胞、内皮细胞等都能在不同条件下产生 IL-6, 术后的炎症反应和组织损伤都与急性相反应有关<sup>[16]</sup>。本研究中主动脉开放后 IL-6 和 TNF- $\alpha$  血浆浓度逐渐升高, 并在 CPB 结束后 16 h (T<sub>4</sub>) 达到峰值。但在主动脉开放后不同时刻, 右美托咪定预处理联合后处理组 IL-6 和 TNF- $\alpha$  血浆浓度较预处理或者后处理组低。显示出

右美托咪定预处理联合后处理能更有效地抑制炎症因子的产生和释放。

既往研究显示, 右美托咪定预处理或后处理均能有效地减轻心肌缺血再灌注损伤<sup>[4-5]</sup>。本研究结果显示主动脉开放后, 3 组患者血浆 CK-MB 和 cTn I 浓度随时间逐渐升高, CPB 结束后 4 h (T<sub>3</sub>) 血浆 CK-MB 浓度达到峰值。但在主动脉开放后不同时刻, 右美托咪定预处理联合后处理组血浆 CK-MB 和 cTn I 浓度均较其他两组低。表明心肌缺血再灌注时, 右美托咪定预处理联合后处理较单一的预处理或后处理能提供更好的心肌保护作用。右美托咪定预处理通过下调 HMGB1-TLR4-MyD88-NF- $\kappa$ B 信号通路来减轻心肌缺血再灌注损伤<sup>[7]</sup>, 而右美托咪定后处理则通过 PI3K/Akt 依赖性信号通路激活 GSK-3 $\beta$  对缺血再灌注心肌实施保护<sup>[5]</sup>。本研究并未对右美托咪定预处理联合后处理保护缺血再灌注心肌损伤的具体机制进行研究, 右美托咪定预处理联合后处理较单纯的预处理或单纯的后处理能提供更好的心肌保护效果的原因目前还不清楚, 这将有待下一步研究。

综上所述, 右美托咪定预处理联合后处理较单纯的预处理或者后处理能更有效地抑制炎症因子的产生和释放, 具有更好的心肌保护功能。

### 参考文献:

- [1] BRANDÃO P G, LOBO F R, RAMIN S L, et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjuvant in cardiac surgery: a cohort study[J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2016, 31(3): 213-218.
- [2] SULAIMAN S, KARTHEKEYAN R B, VAKAMUDI M, et al. The effects of dexmedetomidine on attenuation of stress response to endotracheal intubation in patients undergoing elective off-pump coronary artery bypass grafting[J]. *Ann Card Anaesth*, 2012, 15(1): 39-43.
- [3] PENG K, QIU Y, LI J, et al. Dexmedetomidine attenuates hypoxia/reoxygenation injury in primary neonatal rat cardiomyocytes[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(1): 689-695.
- [4] IBACACHE M, SANCHEZ G, PEDROZO Z, et al.

- Dexmedetomidine preconditioning activates pro-survival kinases and attenuates regional ischemia/reperfusion injury in rat heart[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(4): 537-545.
- [5] CHENG X Y, GU X Y, GAO Q, et al. Effects of dexmedetomidine postconditioning on myocardial ischemia and the role of the PI3K/Akt-dependent signaling pathway in reperfusion injury[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(1): 797-803.
- [6] KOCOGLU H, KARAASLAN K, GONCA E, et al. Preconditionin effects of dexmedetomidine on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2008, 69(2): 150-158.
- [7] 张加强. 右美托咪定在心脏手术中应用的心脑保护作用与其机制[D]. 郑州: 郑州医科大学, 2013.
- [8] 符炜. 不同剂量右美托咪定对风湿性心脏病瓣膜置换术患者心肌损伤的影响[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2014.
- [9] ZHANG J J, PENG K, ZHANG J, et al. Dexmedetomidine preconditioning may attenuate myocardial ischemia/reperfusion injury by down-regulating the HMGB1-TLR4-MyD88 -NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0172006.
- [10] ELTZSCHIG H K, ECKLE T. Ischemia and reperfusion-from mechanism to translation[J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1391-1401.
- [11] 汪芳俊, 胡建华, 杨霜, 等. 右美托咪定预冲对心脏手术患者体外循环期间血流动力学的影响[J]. *中国药房*, 2017, 28(2): 204-209.
- [12] 俞帅, 陶文其, 连敏, 等. 右美托咪定控制埋藏式心脏转复除颤器术后室性心律失常风暴一例[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2017, 31(1): 83-84.
- [13] 张凯强, 高鸿, 刘军, 等. 缝隙连接 Cx43 在右美托咪定预防缺血-再灌注离体兔心复灌性心律失常中的作用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(4): 369-373.
- [14] BULOW N M, COLPO E, PEREIRA R P, et al. Dexmedetomidine decreases the inflammatory response to myocardial surgery under mini-cardiopulmonary bypass[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2016, 49(4): e4646.
- [15] 蒋洪宇, 于晋, 张玲. 右美托咪定对心内直视手术患者炎症反应和胰岛素抵抗的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(7): 642-644.
- [16] CHEN S, HUA F, LU J, et al. Effect of dexmedetomidine on myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(11): 21166-21172.

(张西倩 编辑)