

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190144

右美托咪定在动脉瘤性蛛网膜下腔出血介入手术麻醉中的临床应用

李斌本, 王 薇, 汪 惠, 文平山*

海军军医大学附属长海医院麻醉科, 上海 200433

[摘要] **目的:**探讨动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)介入手术麻醉中右美托咪定的应用对患者血流动力学、应激反应和继发性脑血管痉挛(CVS)发生率的影响。**方法:**2017年4月至2018年6月,在本院行介入治疗的120例aSAH患者按是否应用右美托咪定分为两组:D组(是, $n=60$)、C组(否, $n=60$)。比较两组患者手术情况、血流动力学、应激反应、CVS发生率及预后。**结果:**麻醉诱导后(T_1)~术毕(T_4),两组患者平均动脉压(MAP)、心率(HR)水平较麻醉诱导前(T_0)均有不同程度下降,拔管时(T_5)呈上升趋势,但D组 T_1 ~气管插管后5 min(T_3)的MAP水平、 T_1 ~ T_5 时间点的HR均高于C组($P<0.05$)。较麻醉诱导前,术毕、术毕6 h及术毕24 h时两组患者中性粒细胞计数(PMN)、丙二醛(MDA)水平上升,超氧化物歧化酶(SOD)下降;但D组患者各时间点PMN、MDA低于C组,SOD活性高于C组($P<0.05$)。D组患者血管造影痉挛、症状性脑血管痉挛发生率均低于C组($P<0.05$)。两组患者住院时间比较差异无统计学意义;但D组患者中GOS评分1~3分比重显著低于C组($P<0.05$)。**结论:**aSAH介入手术麻醉中右美托咪定的应用可改善血流动力学、降低应激反应,有利于减少CVS发生。

[关键词] 右美托咪定;动脉瘤性蛛网膜下腔出血;介入手术;血流动力学;继发脑血管痉挛

[中图分类号] R 614.4

[文献标志码] A

Clinical application of dexmedetomidine in anesthesia for interventional surgery of aneurysmal subarachnoid hemorrhage

LI Bin-ben, WANG Wei, WANG Hui, WEN Ping-shan*

Department of Anesthesiology, Changhai Hospital, Navy Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective:** To analyze the effects of dexmedetomidine on hemodynamics, stress response, and incidence rate of secondary cerebral vasospasm (CVS) in anesthesia for interventional surgery of aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). **Methods:** A total of 120 patients with aSAH undergoing interventional therapy in the hospital from April 2017 to June 2018 were divided into group D (use, $n=60$) and group C (no use, $n=60$) according to whether using the dexmedetomidine. The surgical conditions, hemodynamics, stress response, incidence rate of CVS, and prognosis were compared between the two groups. **Results:** The levels of mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) in the two groups after anesthesia induction (T_1) to the end of surgery (T_4) were decreased compared with those before anesthesia induction (T_0), and the two parameters showed increasing trends during extubation (T_5), but the MAP level from T_1 to T_5 after tracheal intubation (T_3) and the HR level at T_1 to T_5 time points in group D were significantly higher than those in group C ($P<0.05$). The neutrophil count (PMN) and malondialdehyde (MDA) in the two groups were increased, while superoxide dismutase (SOD) was decreased significantly at the end of surgery, 6 h and 24 h after surgery than before anesthesia induction. But the PMN and MDA in group D were lower than those in group C at each time point while the activities of SOD were higher than that in group C ($P<0.05$). The incidence rates of angiographically-confirmed vasospasm and symptomatic cerebral vasospasm in group D were significantly lower than those in group C ($P<0.05$). There was no significant difference in the hospital stay between the two groups. The proportion of GOS score of 1 to 3 points in group D was significantly lower than that in group C ($P<0.05$). **Conclusions:** Dexmedetomidine in interventional operation of aSAH can improve hemodynamics and reduce stress response and the incidence rate of CVS.

[Key Words] dexmedetomidine; aneurysmal subarachnoid hemorrhage; interventional operation; hemodynamics; secondary cerebral vasospasm

自发性蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)具有发病凶险、院前病死率高等

[收稿日期] 2019-01-30

[接受日期] 2019-05-07

[作者简介] 李斌本, 主治医师. E-mail: libinben@126.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-311512429, E-mail: wps121@163.com

特征,多以突发剧烈头痛为表现,症状可伴恶心、呕吐、意识丧失或局灶性神经功能障碍,其中约85%为动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)^[1-2]。介入栓塞是当前治疗aSAH的主要手段,可防止脑动脉瘤再破裂,但术后脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)的发生,仍是aSAH介入术后致死、致残的重要原因^[3-4]。已有研究^[5-6]指出,CVS的发生与围手术期交感神经兴奋、血流动力学异常、氧化应激反应等相关。右美托咪定是 α_2 -肾上腺素能受体激动剂,具高选择性,并可拮抗交感神经兴奋、减轻机体氧化应激^[7]。因此,本研究着重分析右美托咪定在aSAH介入手术中的应用,并对血液流变学、应激反应和CVS发生率进行观察,为aSAH的临床麻醉提供参考。

1 资料与方法

- 1.1 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合aSAH诊断要求^[8],经DSA或CTA确诊;(2)ASA分级Ⅱ~Ⅳ级;(3)非外伤性SAH;(4)既往无脑血管病史;(5)知晓手术风险及获益,并自愿签署手术知情同意书。排除标准:(1)行开颅手术患者;(2)入院时伴重度脑疝;(3)精神病或神经病史患者;(4)器质性心血管病史;(5)合并肺、肝、肾功能障碍;(6)介入术前存在脑积水。本研究经医院伦理委员会审核批准。
- 1.2 入选对象及样本量的计算 研究对象为2017年4月至2018年6月在本院行介入治疗的aSAH患者,按是否应用右美托咪定设D组(是)、C组(否),以CVS为结局指标计算样本量。

样本公式:D组样本含量=
$$\frac{[Z_{\alpha/2} \sqrt{P(1-P)(1+c)/c} + Z_{\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)/c}]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

D组 $P_1 = 0.8$, C组 $P_2 = 0.5$, 检验水准 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.10$, $Z_{\alpha/2} = 1.96$, $Z = 1.282$, $c = A/B = 1$, 经计算 $A = B = 50$, 为减少误差将两组样本量扩大10%,考虑样本遗失、脱落等因素,最终样本数量确定为120例,每组60例。

两组患者性别、年龄、体质量、病灶分布、瘤体直径、发病至手术时间、术前平均血红蛋白(Hb)、合并基础疾病、心电图异常患者比例、Hunt-Hess分级、美国麻醉医师协会(ASA)分级、Fisher分级等基线资料均具可比性(表1)。

表1 两组患者一般资料的比较

N=60

指 标	D组	C组	χ^2/t	P
性别(M/F)	29/31	25/35	0.538	0.462
年龄(岁)	49.12±6.09	50.45±5.87	1.219	0.225
体质量 m/kg	55.34±5.50	56.01±6.12	0.630	0.529
病灶分布 n				
前交通动脉瘤	11	12	0.053	0.816
大脑前动脉瘤	15	17	0.170	0.679
颈内动脉瘤	24	23	0.035	0.851
大脑中动脉瘤	10	8	0.261	0.609
瘤体直径 d/mm	4.47±1.53	4.50±1.49	0.108	0.913
发病至手术时间 t/h	16.12±2.87	15.95±2.45	0.348	0.727
术前 Hb $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$	115.38±6.36	116.12±6.09	0.650	0.516
高血压 n	5	4	0.000	1.000
糖尿病 n	3	3	0.175	0.675
心电图异常 n	4	3	0.000	1.000
Hunt-Hess 分级 n				
1 级	44	42	0.164	0.685
2 级	10	10	0.000	1.000
3 级	6	8	0.323	0.569
ASA 分级 n				
Ⅱ 级	17	19	0.158	0.690
Ⅲ 级	29	28	0.538	0.462
Ⅳ 级	14	13	0.047	0.826
Fisher 分级 n				
2 级	15	17	0.170	0.679
3 级	35	35	0.000	1.000
4 级	10	8	0.261	0.609

1.3 麻醉方法 两组患者建立上肢静脉输液通路,对心率(HR)、心电图(ECG)、平均动脉压(MAP)、脉搏血氧饱和度(SpO₂)进行监测,应用ASPECT监测仪监测脑电双频指数(BIS)。给予咪达唑仑2~4 mg,丙泊酚2 mg/kg,顺阿曲库铵0.2 mg/kg,舒芬太尼0.4 μg/kg麻醉诱导,BIS值低于55时气管插管,采用瑞芬太尼0.2~0.3 μg·kg⁻¹·min⁻¹,丙泊酚2~3 mg·kg⁻¹·h⁻¹,顺阿曲库铵0.1 mg·kg⁻¹·h⁻¹,1%七氟烷麻醉维持。术中静脉滴注复方乳酸钠林格液+6%羟乙基淀粉130/0.4。D组在麻醉诱导前15 min静脉泵注10 mL右美托咪定(按0.5 μg/kg配制),术中右美托咪定0.2 μg·kg⁻¹·h⁻¹维持;C组在麻醉诱导前15 min静脉泵注10 mL生理盐水,术中泵注生理盐水。药物由麻醉护士配置于20 mL注射器内交给麻醉医师,麻醉医师不了解分组信息。两组术中血压波动范围维持在术前基础值的20%,呼气末二氧化碳分压(PETCO₂)维持在35~45 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),BIS值45~55。术中低血压予以麻黄素纠正,窦性心动过缓则给予阿托品。患者术后均给予0.5 mg阿托品+1.0 mg新斯的明进行肌松拮抗,若呼吸恢复、苏醒、反射恢复、吸空气SpO₂大于或等于96%便可拔除气管导管;若患者需行脑室外引流或血肿清除术不需要拔管者,则保留自主呼吸带气管导管至手术室。

1.4 观察指标 (1)手术情况:手术时间、动脉瘤

介入栓塞方式及术后行脑室引流、血肿清除比例、脑积水发生率。(2)血流动力学:分别于麻醉诱导前(T₀)、麻醉诱导后(T₁)、气管插管时(T₂)、气管插管后5 min(T₃)、术毕(T₄)、拔管时或自主呼吸恢复时(T₅)测定MAP、HR。(3)氧化应激:分别于诱导前、术毕、术毕6 h及术毕24 h时采集患者静脉血检测中性粒细胞计数(PMN)、丙二醛(MDA,硫代巴比妥酸法)、超氧化物歧化酶(SOD,黄嘌呤氧化法)活性。(4)CVS发生率:包括术中血管造影痉挛判断及术后症状性痉挛。(5)预后:采用格拉斯哥结局量表(GOS)评价,按1~5分分别对应死亡、持续植物状态、重度残疾、中度残疾、恢复良好,其中1~3分提示预后不良,4~5分提示预后良好。

1.5 统计学处理 采用SPSS 17.0软件进行统计学分析,血流动力学、应激反应等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,重复方差分析,两两比较采用LSD-*t*检验;若不符合正态分布且两组间方差不齐则行Mann-Whitney *U*检验;CVS等计数资料以*n*(%)表示,χ²检验。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 两组患者手术情况比较 结果(表2)表明:两组患者均为单发病灶,手术均顺利完成,两组患者术后脑积水发生率、手术时间及术中行脑室引流、血肿清除术比例、栓塞方式比较差异均无统计学意义,具有可比性。

表2 两组患者手术情况比较

组别	手术时间 <i>t</i> /min	脑室引流 <i>n</i> (%)	血肿清除 <i>n</i> (%)	栓塞方式 <i>n</i> (%)			脑积水 <i>n</i> (%)
				弹簧圈栓塞	球囊辅助栓塞	支架辅助弹簧圈栓塞	
D组(<i>N</i> =60)	72.64±10.51	5(8.33)	7(11.67)	39(65.00)	14(23.33)	7(11.67)	5(8.33)
C组(<i>N</i> =60)	71.01±12.15	6(10.00)	6(10.00)	37(61.67)	15(25.00)	8(13.33)	6(10.00)
<i>t</i> /χ ²	0.785	0.370	0.098	0.143	0.045	0.045	0.100
<i>P</i>	0.433	0.542	0.753	0.704	0.831	0.831	0.751

2.2 两组患者血流动力学指标比较 结果(表3)表明:两组患者T₀时间点的MAP、HR比较差异无统计学意义;与T₀时间点相比,两组T₁~T₄时间段MAP、HR均有不同程度下降,T₅时间点有上升趋势,并接近T₀水平;但D组波动幅度小,且D组T₁~T₃时间点的MAP水平、T₁~T₅时间点的HR均显著高于C组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。

2.3 两组患者氧化应激反应的对比 结果(表4)

表明:两组患者麻醉诱导前的PMN、MDA、SOD活性比较差异无统计学意义;术毕~术毕24 h,PMN、MDA上升,SOD显著下降,但D组术毕~术毕24 h时间点的PMN、MDA低于对照组,SOD活性高于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。

2.4 两组患者CVS发生率比较 结果(表5)表明:D组患者血管造影痉挛、症状性脑血管痉挛发生率均显著低C组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。

表 3 两组患者血流动力学指标比较

$\bar{x}\pm s$

组别	时间点	MAP p/mmHg	HR f/min^{-1}
D 组($n=60$)	T ₀	92.01 $\pm$ 10.87	90.47 $\pm$ 9.61
	T ₁	65.36 $\pm$ 4.61*	65.42 $\pm$ 5.01*
	T ₂	68.22 $\pm$ 5.33*	67.69 $\pm$ 5.71*
	T ₃	65.12 $\pm$ 4.61*	66.01 $\pm$ 5.91*
	T ₄	73.87 $\pm$ 6.09	72.10 $\pm$ 2.01*
	T ₅	91.27 $\pm$ 4.61	89.33 $\pm$ 10.02*
C 组($n=60$)	T ₀	91.27 $\pm$ 10.35	90.41 $\pm$ 10.11
	T ₁	56.47 $\pm$ 5.33	55.27 $\pm$ 4.27
	T ₂	55.39 $\pm$ 4.02	61.24 $\pm$ 6.45
	T ₃	71.27 $\pm$ 6.45	57.45 $\pm$ 5.63
	T ₄	72.35 $\pm$ 5.98	68.24 $\pm$ 7.61
	T ₅	91.47 $\pm$ 9.88	86.61 $\pm$ 10.24

* $P<0.05$ 与 C 组对应时间点相比

表 4 两组患者氧化应激反应指标对比

$\bar{x}\pm s$

组别	时间点	PMN ($\times 10^9/\text{L}$)	MDA $\text{cB}/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	SOD $\text{zB}/(\text{kU}\cdot\text{L}^{-1})$
D 组($n=60$)	麻醉诱导前	4.08 $\pm$ 1.90	5.35 $\pm$ 0.94	89.67 $\pm$ 7.80
	术毕	8.05 $\pm$ 2.57*	9.99 $\pm$ 1.40*	60.80 $\pm$ 5.94*
	术毕 6 h	8.35 $\pm$ 2.89*	9.65 $\pm$ 1.47*	62.65 $\pm$ 6.04*
	术毕 24 h	9.82 $\pm$ 3.08*	10.83 $\pm$ 1.59*	73.92 $\pm$ 5.46*
C 组($n=60$)	麻醉诱导前	4.06 $\pm$ 1.99	5.24 $\pm$ 0.97	90.12 $\pm$ 7.99
	术毕	10.72 $\pm$ 3.54	13.66 $\pm$ 1.59	52.90 $\pm$ 4.72
	术毕 6 h	11.34 $\pm$ 4.27	14.97 $\pm$ 1.73	55.49 $\pm$ 4.38
	术毕 24 h	11.82 $\pm$ 4.81	15.28 $\pm$ 1.92	59.22 $\pm$ 5.62

* $P<0.05$ 与 C 组对应时间点相比

表 5 两组患者 CVS 发生率比较

组别	血管造影痉挛	症状性脑血管痉挛
D 组($n=60$)	12(20.00)	6(10.00)
C 组($n=60$)	22(36.67)	16(26.67)
χ^2	4.104	5.565
P	0.042	0.018

2.5 两组患者预后比较 结果(表 6)表明:两组患者住院时间比较差异无统计学意义;但 D 组中 GOS 评分 1~3 分患者占比显著低于 C 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 6 两组患者预后比较

组别	住院时间 t/d	GOS 评分 $n(\%)$	
		1~3 分	4~5 分
D 组($n=60$)	17.45 $\pm$ 5.33	25(41.67)	35(58.33)
C 组($n=60$)	15.45 $\pm$ 6.17	37(61.67)	23(38.33)
t/χ^2	1.900	4.805	
P	0.059	0.028	

3 讨论

继发性 CVS 是导致 aSAH 栓塞术后发生不可逆性脑缺血、导致脑梗死的主要并发症^[9]。临床研究^[10-11]指出:CVS 的发生或与介入栓塞术中,机体交感神经兴奋、氧化应激反应加重、血管内皮功能不稳定等密切相关,并认为抑制围手术期交感神经兴奋、确保围手术期稳定的血流动力学是降低 CVS 的关键。右美托咪定是高选择性 α_2 肾上腺素受体激动剂,在抑制交感神经兴奋上具有明显优势,但当前将其用于 aSAH 麻醉诱导及维持的临床报道相对少见^[12]。本研究显示:两组均为单发病灶,手术均顺利完成,两组术后脑积水发生率、手术时间及术中行脑室引流、血肿清除术比例、栓塞方式比较差异均无统计学意义。结果提示对 aSAH 栓塞手术患者,予以右美托咪定麻醉诱导及维持不增加脑积水等并发症风险,不对手术时间、栓塞处理方式等造成影响。同时,两组 T₀ 时间点的 MAP、HR

比较差异无统计学意义; $T_1 \sim T_5$ 时间段均有不同程度波动,但D组波动幅度更小,且D组 $T_1 \sim T_5$ 时间点的MAP、HR与C组比较差异有统计学意义。结果提示对aSAH栓塞手术患者,予以右美托咪定麻醉诱导及维持可获得更稳定的血流动力学水平,这与章玲宾等^[13]的报道结论相符。同时,两组患者麻醉诱导前的PMN、MDA、SOD活性比较差异无统计学意义。术毕~术毕24 h,PMN、MDA上升,SOD显著下降,但D组术毕~术毕24 h时间点的PMN、MDA低于对照组,SOD活性高于对照组,提示对aSAH栓塞手术患者,予以右美托咪定麻醉诱导及维持或可减轻氧化应激反应,与罗建民等^[14]的结论相符。

本研究进一步分析两组CVS发生率,结果显示D组血管造影痉挛、症状性脑血管痉挛发生率均显著低C组,提示右美托咪定用于aSAH介入术中或可维持更稳定的血流动力学、减轻氧化应激反应、降低CVS发生率;且两组患者住院时间比较差异无统计学意义。但D组患者中GOS评分1~3分占比显著低于C组,进一步印证对aSAH介入术患者给予右美托咪定或可降低预后不良风险。究其原因,右美托咪定作为高选择性 α_2 -肾上腺素能受体激动剂,其用于麻醉诱导及维持时不仅可维持更稳定的血流动力学水平,且其对神经效应器接头处去甲肾上腺素释放有明显抑制作用,并可抗神经病理损伤所致的痛觉过敏;且右美托咪定可通过抑制交感神经活性,阻断炎症通路,发挥抗氧化应激作用,从而降低氧化应激所致的血管内皮损伤,降低CVS风险^[15],值得在临床推广使用。

综上所述,对于aSAH介入术患者,右美托咪定辅助镇静不仅可维持更稳定的血流动力学状态,并可减轻氧化应激反应,降低CVS及其所致的预后不良风险,值得在临床推广使用。

参考文献

[1] STORROW A B, WRENN K, GANS K D, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *New Engl J Med*,

2017, 354(16):1755-1757.

- [2] LAI P M, DU R. Association between S100B levels and long-term outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: systematic review and pooled analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0151853.
- [3] BAGGOTT C D, AAGAARD-KIENITZ B. Cerebral vasospasm[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2014, 25(3):497-528.
- [4] IZZY S, MUEHLSCHLEGEL S. Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and traumatic brain injury[J]. *Curr Treat Option Ne*, 2014, 16(1):278-278.
- [5] 中华医学会神经外科学分会. 脑血管痉挛防治神经外科专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(31):356-362.
- [6] 杨位霞, 毛蕾蕾, 袁 慧. 蛛网膜下腔出血后迟发性脑血管痉挛的机制[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2014, 23(11):1048-1050.
- [7] 徐 斐, 敖虎山. 盐酸右美托咪定的临床应用[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(4):401-403.
- [8] 中华医学会神经病学分会. 中国蛛网膜下腔出血诊治指南2015[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(3):182-191.
- [9] 孟馥芬, 维 拉, 宣 斐, 等. 右美托咪定在颅脑肿瘤手术中的应用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2014, 30(11):1104-1106.
- [10] PAPANIKOLAOU J, SPATHOULAS K, MAKRI S D, et al. Hemodynamic challenges in traumatic subarachnoid hemorrhage complicated by cerebral vasospasm[J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34(5):904-906.
- [11] MALINOVA V, SCHATLO B, VOIT M, et al. Identification of specific age groups with a high risk for developing cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurosurg Rev*, 2016, 39(3):429-436.
- [12] 李国兰, 武 伟, 贺昌林. 右美托咪定在脑出血术后患者的镇静效果及安全性评价[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(1):9-11.
- [13] 章玲宾, 樊理华, 卢向红, 等. 右美托咪定对颅内动脉瘤夹闭术围麻醉期血流动力学的影响[J]. *中国药物与临床*, 2013, 13(4):491-492.
- [14] 罗建民, 魏 磊, 吴学东, 等. 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[J]. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(7):668-670.
- [15] 陈晓梅, 陈广福. 右美托咪定对颅内肿瘤手术患者血流动力学的影响及脑保护作用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(1):15-17.

[本文编辑] 吴秀萍, 贾泽军