

改善颅脑损伤术后盐酸右美托咪定镇静致心率缓慢的临床安全性研究

许冠华¹, 顾莹莹¹, 王云超¹, 沈建军¹, 俞林峰¹, 莫路姣¹, 高劲松², 沈晓圆^{1*}, 金王燕¹, 黄旭华¹
(1.杭州市萧山区第一人民医院, 杭州 311200; 2.浙江中医药大学江南医院, 杭州 311421)

摘要: 目的 研究改善颅脑损伤术后盐酸右美托咪定镇静致心率缓慢不良反应的方法。方法 将盐酸右美托咪定镇静致心率缓慢的120例患者随机分为硫酸阿托品注射液组、盐酸异丙肾上腺素组和盐酸多巴胺注射液组,各40例,观察3组药物干预后心率、目标血压、心律失常、胃纳滞留、肺部感染、目标热卡、神经元特异性烯醇化酶、胶质纤维酸性蛋白、S100B、脑氧代谢(脑氧摄取率、脑动脉-静脉血氧含量差)及对术后3个月致残率和死亡率的影响。结果 3组药物干预后,患者心率>60次/分的达标率均高。血压方面:盐酸异丙肾上腺素组的达标率较高(最低达97.5%);硫酸阿托品注射液达标率稍低($P<0.05$);盐酸多巴胺注射液组的达标率较另2组更低($P<0.05$),且心律失常的发生率明显增高($P<0.05$)。与另2组相比较,硫酸阿托品注射液组发生胃纳滞留的概率明显增加($P<0.05$),发生感染的概率亦明显增加,168h目标热卡的达标率明显降低;而盐酸多巴胺注射液组与盐酸异丙肾上腺素组在发生胃纳滞留、肺部感染、目标热卡达标方面无差异。3组药物干预后脑氧代谢、神经功能因子、3月后死亡率及致残率未见明显差异。结论 盐酸异丙肾上腺素、硫酸阿托品注射液、盐酸多巴胺注射液具有改善盐酸右美托咪定镇静所导致心率缓慢的作用,其中盐酸异丙肾上腺素改善心率减慢的不良反应小,可供临床推荐应用。

关键词: 盐酸右美托咪定; 盐酸异丙肾上腺素; 颅脑损伤术; 心率缓慢; 不良反应

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2021)16-1994-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.16.012

引用本文: 许冠华, 顾莹莹, 王云超, 等. 改善颅脑损伤术后盐酸右美托咪定镇静致心率缓慢的临床安全性研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(16): 1994-1999.

Clinical Safety Study on Improving the Slow Heart Rate Induced by Dexmedetomidine Hydrochloride Sedation After Craniocerebral Injury

XU Guanhu¹, GU Yingying¹, WANG Yunchao¹, SHEN Jianjun¹, YU Linfeng¹, MO Lujiao¹, GAO Jinsong², SHEN Xiaoyuan^{1*}, JIN Wangyan¹, HUANG Xuhua¹ (1.The First People's Hospital of Xiaoshan District, Hangzhou 311200, China; 2.Jiangnan Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311421, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the methods to improve the adverse reaction of slow heart rate induced by dexmedetomidine hydrochloride, which is used for sedation after craniocerebral injury surgery. **METHODS** The 120 patients who had low heart rate induced by dexmedetomidine hydrochloride were randomly divided into three groups, including atropine sulfate injection group, isoproterenol hydrochloride group and dopamine hydrochloride injection group. Each group contained 40 cases. The heart rate, the goal blood pressure, arrhythmia, gastric retention, pulmonary infection, the goal heat card, neuron-specific enolase, glial fibrillary acidic protein S100B, cerebral extraction of oxygen and cerebral artery-venous oxygen content difference were observed in three groups after drug intervention, as well as the morbidity and mortality at 3 months after surgery. **RESULTS** After drug intervention, the compliance rate of heart rate >60 times per minute of three groups was higher. In terms of the goal blood pressure, isoproterenol hydrochloride group had a higher completion rate(minimum 97.5%), meanwhile the completion rate of the atropine sulfate injection group was slightly lower($P<0.05$). The compliance rate of goal blood pressure of dopamine hydrochloride injection group was lower than other 2 groups($P<0.05$), and the incidence of arrhythmia was obviously higher than other groups($P<0.05$). Compared with other 2 groups, the probability of gastric retention as well as infection in atropine sulfate injection group increased significantly($P<0.05$); the compliance rate of 168 h goal calories was significantly decreased. The dopamine hydrochloride injection group and isoproterenol hydrochloride group had no significant difference in gastric retention, infection and compliance rate of goal calories. There were no obvious difference in cerebral oxygen metabolism, nerve function factors, mortality and disability rate at 3 months after drug intervention among the three groups. **CONCLUSION** Isoproterenol hydrochloride, atropine sulfate injection and dopamine hydrochloride injection can improve the cardiac slowdown caused by dexmedetomidine sedation, while isoprenaline hydrochloride has the least adverse reaction, which can be recommended for clinical application.

KEYWORDS: dexmedetomidine; isoprenaline hydrochloride; craniocerebral injury postoperative; slow heart rate; adverse reaction

基金项目: 浙江省医学会临床科研基金项目(2018ZYC-A50, 2015ZYC-A47, 2015ZYC-A44)

作者简介: 许冠华, 男, 硕士, 主治医师 Tel: 18072946846 E-mail: guanxi5220@163.com *通信作者: 沈晓圆, 男, 主任医师 Tel: 13386516090 E-mail: xs0286@163.com

盐酸右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)是选择性 α_2 -肾上腺素受体激动剂, 主要用于神经外科患者的镇静用药及手术患者麻醉诱导和维持的常用药品^[1]。目前研究发现, DEX 不仅具有降低脑细胞外血浆儿茶酚胺水平、细胞代谢、炎症反应, 减少兴奋性神经递质谷氨酸盐和调节部分神经细胞凋亡的作用, 而且对脑组织的缺血缺氧性损伤起到一定程度的保护作用^[2]。DEX 具有减慢心率(<50 次/分)的不良反应, 在颅脑术后的临床应用中也发现此不良反应。而颅脑术后患者通常会发生脑组织损伤、水肿、梗死、缺血缺氧等现象, 心率减慢后引起的单位时间内氧输出减少是否会对此类患者造成不良影响尚未有报道。本研究旨在明确如何改善 DEX 镇静所导致心率减慢的不良反应, 同时明确心率减慢改善后对患者的脑氧代谢、致残率和死亡率等影响。

1 材料与方法

1.1 一般资料

本研究为前瞻性研究, 获得杭州市萧山区第一人民医院伦理委员会审核批准及患者家属的知情同意。选取笔者所在医院 2016 年 4 月—2019 年 4 月颅脑损伤术后患者 120 例, 其中男性 60 例, 平均年龄(50.19±6.39)岁, 女性 60 例, 平均年龄(49.86±6.76)岁, 所有患者术前经过 CT 或 MRI 明确, 由 2 名主治医师及以上的医师确认颅脑损伤, 全部经过手术治疗, 包括钻孔引流术、脑内血肿清除术、去骨瓣减压术等, 术后镇痛镇静[DEX(扬子江药业集团有限公司, 批号: 19110131; 规格: 2 mL : 0.2 g; 起始剂量 0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, RASS 评分-2~-3 分, 最大剂量为 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)联合酒石酸布托啡诺注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司, 批号: 200120BP; 规格: 1 mL : 1 mg)]。镇痛镇静后出现心率明显下降(<50 次/分), 且排除既往心脏病史, 包括房室传导阻滞、快(慢)心室率房颤、冠心病等, 将此类患者随机分为硫酸阿托品注射液组(天津金耀药业有限公司, 批号: 1903301; 规格: 1 mL : 0.5 mg)、盐酸异丙肾上腺素组(上海禾丰制药有限公司, 批号: 41190802; 规格: 2 mL : 1 mg)和盐酸多巴胺注射液组(亚邦医药股份有限公司, 批号: 4911021; 规格: 2 mL : 20 mg)各 40 例, 男女各 20 例, 3 组患者在性别、年龄、损伤部位、手术方式等方面比较, 差异无统计学意义, 具有可比性, 见表 1。

表 1 3 组患者基本资料

Tab. 1 Basic data of three groups of patients

类别	硫酸阿托品组	盐酸异丙肾上腺素组	盐酸多巴胺注射液组	χ^2/F	P
性别					
男/例	20	20	20	0	1
女/例	20	20	20		
年龄/岁	49.59±6.93	50.27±5.91	49.89±5.72	0.665	0.52
损伤部位					
硬膜下血肿/例	19	14	15		
硬膜外血肿/例	4	3	1	3.969	0.41
脑内血肿/例	17	23	24		
手术方式					
钻孔引流术/例	4	3	1		
脑内血肿清除术+去骨瓣减压术/例	36	37	39	1.875	0.39

1.2 药物干预方法

入组的颅脑损伤患者常规予加强监护、动态复查影像学及血液学等, 同时予围术期抗感染、护胃抑酸、营养支持、改善脑代谢、脱水降颅压、镇静镇痛, DEX 镇静后出现心率减慢后应用以下 3 种药物干预, 具体方法如下。

硫酸阿托品注射液组: 将硫酸阿托品注射液以 0.02 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 速度微泵, 每 5 min 对微泵速度进行 1 次调整, 30 min 内将心率调整至>60 次/分。必要时可予硫酸阿托品注射液 1 mg 快速静推, 应用时长具体根据心率、镇静深度及镇静药物剂量动态调整, 平均应用时长为(185.67±12.06)h。

盐酸异丙肾上腺素组: 将盐酸异丙肾上腺素以 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 速度微泵, 每 5 min 对微泵速度进行 1 次调整, 30 min 内将心率调整至>60 次/分, 应用时长具体根据心率、镇静深度及镇静药物剂量动态调整, 平均应用时长为(194.49±14.28)h。

盐酸多巴胺注射液组: 将盐酸多巴胺注射液以 100 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 速度微泵, 每 5 min 对微泵速度进行 1 次调整, 30 min 内将心率调整至>60 次/分。若盐酸多巴胺注射液速度微泵调整至 10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 仍达不到心率>60 次/分, 更换其他药物干预, 应用时长具体根据心率、镇静深度及镇静药物剂量动态调整, 平均应用时长为(190.03±15.28)h。

1.3 观察指标

比较心律减慢后硫酸阿托品注射液、盐酸异丙肾上腺素和盐酸多巴胺注射液干预后, 心率、血压、心律失常、肺部感染、目标热卡、胃纳潴留、脑氧代谢、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、胶质纤维酸性蛋白(glial

fibrillary acidic protein, GFAP)、S100B 及对术后 3 个月致残率和死亡率的影响。

1.4 检测方法 & 评价标准

1.4.1 脑氧摄取率(cerebral extraction of oxygen, CERO₂)、脑动脉-静脉血氧含量差(cerebral arterio-venous oxygen content difference, Da-jvO₂)检测方法 所有颅脑损伤术后纳入临床研究的患者即在超声引导下颈内静脉逆行穿刺术, 穿刺成功后, seldinger 法置入深静脉导管 12~14 cm 达颈静脉球部, 并经颈部 X 线确定位置(导管末端位于第 1, 2 颈椎椎体水平)。治疗前、药物干预后 0.5, 12, 24, 48 h, 分别经导管缓慢($<2 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$)抽取颈静脉球部血 2 mL, 并于相同时间点抽取桡动脉血 2 mL, 分别进行血气分析检测, 直接测得颈静脉球部血氧饱和度(jugular bulb venous oxygen saturation, SjvO₂)、动脉血氧饱和度(arterial oxygen saturation, SaO₂)、动脉氧分压(arterial oxygen partial pressure, PaO₂)、静脉氧分压(jugular bulb venous oxygen partial pressure, PjvO₂), 并根据公式计算 $\text{Da-jvO}_2 = \text{血红蛋白} \times 1.34 \times (\text{SaO}_2 - \text{SjvO}_2) + 0.003 \times (\text{PaO}_2 - \text{PjvO}_2)$; $\text{CERO}_2 = (\text{SaO}_2 - \text{SjvO}_2) / \text{SaO}_2 \times 100\%$ 。

1.4.2 胃钠潴留判定标准 用药后(0.5, 12, 24, 72, 120, 168 h)评价胃钠潴留情况, 由管床护士每 2 h 用 50 mL 针筒从鼻胃管进行抽吸, 连续 8 h 的抽吸量进行叠加, 超过 250 mL 即可诊断胃钠潴留。

1.4.3 肺部感染判定标准 用药后(24, 72, 120, 168 h)评价肺部感染发生情况, 肺部感染诊断标准: 胸部 X 线或 CT 显示新出现或进展的浸润影、实变影或磨玻璃影, 加上下列 3 种临床症候中的 2 种或以上, 可临床诊断: ①发热, 体温 $>38 \text{ }^\circ\text{C}$; ②脓性气道分泌物; ③外周血白细胞计数 $>10 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 或 $<4 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 。

1.4.4 目标热卡判定标准 用药后(120, 168 h)评价肠内营养耐受情况, 肠内营养从小剂量开始 ($10\sim 20 \text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$), 每 2 h 评估 1 次, 逐步增量(每次 10 mL), 直至目标热卡 $25\sim 30 \text{ kcal}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 并维持, 给予肠内营养乳剂(TP-HE)(费森尤斯卡比华瑞制药有限公司, 批号: 80NM616; 规格: 每瓶 500 mL)。

1.4.5 血压达标判定标准 用药前、用药后(0.5, 12, 24, 72, 120, 168 h)评价血压波动情况, 目标血压控制在 $130\sim 160/80\sim 95 \text{ mmHg}$, 血压过高或过低均属于目标血压未达标, 酌情应用血管活性药物。

1.4.6 心率、心律失常判定标准 飞利浦心电监护仪动态监测心率变化情况, 心率出现明显缓慢

(<50 次/分)或明显增快时, 利用飞利浦打印模块进行记录。

用药前、用药后(0.5, 12, 24, 72, 120, 168 h)评估心律失常发生情况, 每日动态复查心电图, 若心电监护出现任何心律失常, 均需行 12 导联心电图确认, 包括: 房室传导阻滞、房室性早搏、心动过速、房扑、快心室率房颤等, 由 2 名高年资主治医师及心电图医师确认心律失常的类型并予以相对应处理。

1.4.7 S-100 β 、GFAP 及 NSE 检测方法 干预前及干预后 0.5, 24, 48 h 分别抽血 3 mL, 应用酶联免疫法检测 S-100 β 、GFAP 及 NSE 表达水平, S-100 β 试剂盒(货号: ab234573)、GFAP 试剂盒(货号: ab241889)、NSE 试剂盒(货号: ab244904)均购自 Abcam 有限公司, 所有步骤均按照使用说明书严格执行。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件。计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较用 LSD-*t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 干预后心率、目标血压及并发症的发生情况

3 组药物干预(0.5 h)后, 心率 >60 次/分的完成率高, 3 组无统计学差异。血压达标方面: 盐酸异丙肾上腺素组的完成率较高, 可较为满意地完成临床医师对于血压的要求(最低可达 97.5%); 硫酸阿托品注射液组的完成率较盐酸异丙肾上腺素组稍有差异, 仅在干预后 24 h 及 168 h 血压达标有统计学差异; 盐酸多巴胺注射液组的血压达标完成率方面与盐酸异丙肾上腺素组、硫酸阿托品注射液组相比较差。与硫酸阿托品注射液组、盐酸异丙肾上腺素组相比较, 盐酸多巴胺注射液组干预后 72, 120, 168 h 心率失常的发生率明显增多 ($P < 0.05$), 主要表现为窦性心率增快(心率 >100 次/分)4 例, 基础有房颤病史诱发快心室率房颤 4 例, 室上速 1 例, 通过调整药物剂量及加强对症治疗后好转; 与盐酸多巴胺注射液组、盐酸异丙肾上腺素组相比较, 硫酸阿托品注射液组发生胃钠潴留的概率明显增加, 发生肺部感染的概率亦明显增加, 168 h 目标热卡的达标率明显低于盐酸多巴胺注射液组、盐酸异丙肾上腺素组。而盐酸多巴胺注射液组与盐酸异丙肾上腺素组发生胃钠潴留、肺部感染、目标热卡的达标率无明显差异, 见表 2。

表 2 干预后心率、目标血压、心律失常及胃潴留等发生情况(n=40)

组别	t/h	心率 > 每分钟 60 次	目标血压达标	心律失常	胃钠潴留	肺部感染	热卡达标
硫酸阿托品注射液组	0.5	39(97.5)	38(95)	0(0)	0(0)	/	/
	12	39(97.5)	37(92.5)	0(0)	4(10)	/	/
	24	39(97.5)	36(90)	2(5)	8(20)	4(10)	/
	72	38(95)	37(92.5)	0(0)	12(30)	9(22.5)	/
	120	39(97.5)	38(95)	1(2.5)	9(22.5)	13(32.5)	20(50)
盐酸异丙肾上腺素组	0.5	40(100)	40(100)	0(0)	0(0)	/	/
	12	40(100)	39(97.5)	0(0)	0(0) ¹⁾	/	/
	24	40(100)	40(100) ¹⁾	1(2.5)	4(10)	2(5)	/
	72	40(100)	40(100)	0(0)	3(7.5) ¹⁾	4(10)	/
	120	40(100)	39(97.5)	0(0)	1(2.5) ¹⁾	3(7.5) ¹⁾	24(60)
盐酸多巴胺注射液组	0.5	39(97.5)	38(95)	0(0)	0(0)	/	/
	12	38(95)	33(82.5) ²⁾	1(2.5)	0(0) ¹⁾	/	/
	24	38(95)	32(80) ²⁾	2(5)	3(7.5)	1(2.5)	/
	72	39(97.5)	34(85) ²⁾	9(21.5) ¹⁾²⁾	4(10) ¹⁾	3(7.5)	/
	120	40(100)	30(75) ¹⁾²⁾	12(30) ¹⁾²⁾	4(10) ¹⁾	5(12.5) ¹⁾	22(55)
168	38(95)	32(80) ²⁾	8(20) ¹⁾²⁾	2(5) ¹⁾	7(17.5) ¹⁾	35(87.5) ¹⁾	

注：与硫酸阿托品组同一时间段比较，¹⁾P<0.05；与盐酸异丙肾上腺素同一时间段比较，²⁾P<0.05。

Note: Compared with atropine at the same time, ¹⁾P<0.05; compared with isoproterenol at the same time, ²⁾P<0.05.

2.2 干预前后对脑氧代谢的影响

3 组药物干预前、干预后 0.5, 12, 24, 48 h CER_O₂、Da-jvO₂ 未见明显差异，见表 3。

表 3 干预前后脑氧代谢的影响($\bar{x} \pm s$, n=40)

Tab. 3 Effects of cerebral oxygen metabolism before and after intervention ($\bar{x} \pm s$, n=40)

组别	t/h	CER _O ₂ /%	Da-jvO ₂ /mL·L ⁻¹
硫酸阿托品注射液组	干预前	32.88±3.75	51.35±5.75
	0.5	33.62±2.83	52.73±4.98
	12	32.72±3.26	52.29±7.21
	24	34.30±3.43	53.65±5.33
	48	33.39±3.24	52.62±4.73
盐酸异丙肾上腺素组	干预前	32.67±3.19	50.78±3.66
	0.5	33.84±3.75	52.35±5.06
	12	32.61±2.88	52.80±4.55
	24	34.19±2.62	53.53±4.48
	48	33.45±3.58	52.21±3.82
盐酸多巴胺注射液组	干预前	32.59±2.96	51.19±4.47
	0.5	34.02±2.83	52.54±3.76
	12	32.49±3.03	52.55±5.27
	24	34.67±1.98	53.88±3.27
	48	33.50±3.05	52.75±4.03

2.3 干预前后对神经功能因子的影响

3 组药物干预前、干预后(0.5, 24, 48 h)NSE、GFAP、S100B 未见明显差异，对患者治疗前后神经功能因子影响不明显，见表 4。

表 4 干预前后血清神经功能因子的影响($\bar{x} \pm s$, n=40)

Tab. 4 Effects of serum neurofunctional factors before and after intervention ($\bar{x} \pm s$, n=40)

组别	t/h	NSE/μg·mL ⁻¹	GFAP/ng·L ⁻¹	S100B/ng·mL ⁻¹
硫酸阿托品注射液组	干预前	12.89±0.98	7.94±0.25	0.49±0.05
	0.5	12.77±1.03	7.87±0.23	0.48±0.04
	24	12.81±0.73	7.72±0.31	0.47±0.04
	48	12.95±0.55	7.16±0.44	0.48±0.03
盐酸异丙肾上腺素组	干预前	12.81±1.21	7.66±0.39	0.50±0.06
	0.5	12.80±0.94	7.74±0.48	0.49±0.05
	24	12.92±0.44	7.61±0.29	0.46±0.03
盐酸多巴胺注射液组	干预前	12.76±0.83	7.82±0.36	0.49±0.02
	0.5	12.83±0.74	7.91±0.42	0.47±0.03
	24	12.69±0.60	7.74±0.26	0.45±0.04
	48	12.79±0.59	7.13±0.33	0.47±0.05

2.4 颅脑外伤术后 3 个月回访死亡率及致残率的发生情况

3 组死亡人数及死亡率、致残人数及致残率无明显差异，见表 5。

表5 术后3个月回访死亡、致残情况($\bar{x} \pm s$, $n=40$)
Tab. 5 Death and disability in return visit 3 months after operation($\bar{x} \pm s$, $n=40$)

组别	死亡	致残
硫酸阿托品注射液组	14(35)	24(60.0)
盐酸异丙肾上腺素组	13(32.5)	24(60.0)
盐酸多巴胺注射液组	14(35)	23(57.5)

3 讨论

颅脑损伤是临床常见的危重症,致残率及死亡率居各种外伤的第2位^[3],给患者家庭和社会带来极大负担。近些年来,伴随神经外科手术的不断精进,颅脑损伤术后导致的死亡率及致残率较前明显下降,与围手术期脑保护密切相关^[4],其中不可或缺的就是术后恰当的镇静镇痛。

现有的研究证据表明^[5],镇静镇痛既能阻止大脑缺血缺氧性脑损伤发展恶化,又可以发挥神经保护作用,被视为神经外科术中、术后脑保护方面的理想用药,不仅能起到维持正常血流动力学及脑氧供需与能量代谢稳定,而且可抑制应激反应的发生、降低颅内压、有效减少脑血容积以及保持脑自身调节功能、提高脑组织对于缺血缺氧的耐受性、控制癫痫,同时合理的镇静及镇痛治疗降低了患者因烦躁不适导致自行拔出气管导管、胃管及动脉或静脉导管等护理方面的风险,对神经外科手术患者的病程进展,并发症的产生及预后均产生深远的影响。

众多文献报道:DEX具有降低脑氧代谢,进而发挥脑保护的作用^[2],是一种神经外科患者术后理想的镇静用药,另外DEX具有抗焦虑、抗交感、稳定血流动力学、降低应激反应并且无呼吸抑制的作用,且其半衰期较短,可预测性更强^[6-7],与指南目前推荐的浅镇静^[8]相吻合。故近年来DEX逐渐被广泛应用于颅脑术后患者的围术期管理中,在临床应用上亦得到了广泛的认可。因此,推荐颅脑损伤患者围手术期持续应用。

DEX虽然降低了脑细胞的能量代谢、发挥了脑保护作用,但是心率减慢导致脑细胞所获取的单位氧含量、氧分子明显减少,与此同时脑外科患者术后面临各种原因的贫血、高颅内压、循环系统不稳定等情况,理论上易造成颅脑损伤患者的二次损伤,如缺氧^[9-14],故降低脑组织氧耗的同时又维持正常心率,保证脑组织相对稳定、足量的氧供^[15-16]具有十分重要的意义。

本研究结果显示,3组药物应用后均能明显改

善心动过缓。硫酸阿托品注射液大剂量应用可解除副交感神经对心率的抑制,但却导致胃钠潴留率明显增加,误吸风险明显增高,进而导致感染的发病率增加,不利于目标热卡的完成,而营养状态与感染之间又存在相互交织、相互影响的关系,严重影响此类患者的远期预后^[17]。盐酸多巴胺注射液直接激动 β_1 受体及间接促使去甲肾上腺素自储藏部位释放,对心肌产生正性肌力作用及正性频率作用,使心肌收缩力增强、心搏量增加、心率升高,故对此类患者的血压影响较大,且明显增加心律失常的发生率,对颅脑外科患者围手术期所要求的血压维持在相对稳定水平相矛盾,更易导致此类患者二次脑出血。

与盐酸多巴胺注射液及硫酸阿托品注射液相比,盐酸异丙肾上腺素改善心率缓慢方面效果显著(最低可达97.5%),且心律失常、肺部感染等不良反应发生率较低,主要由于盐酸异丙肾上腺素只作用于心脏 β_1 受体,对血管平滑肌影响较小,血压波动小,对胃肠道平滑肌基本没有影响。

3组药物干预后明显改善了应用DEX导致此类患者的心率过缓,但对脑氧代谢、血清神经功能因子、死亡率及致残率未见明显影响,主要与纳入群体为青壮年相关,此年龄段患者心功能多数情况下均尚可,入院后积极评估心脏射血分数亦得到充分证实。对于入住的患者均行实时血氧饱和度监测发现:心率缓慢时并未影响到血氧饱和度,但有确切证据表明,严重心率缓慢时(心率 <40 次/分),每搏的间隔时间明显延长,临床上患者将有头晕、乏力、胸闷等症状,重者更有可能引起阿斯发作诱发晕厥,在本研究中,患者心率 <50 次/分时,医务人员已进行药物干预,三类药物正性心率作用起效迅速,如不加以提前干预,可能会出现心率低至40次/分而继发出现严重心脑血管不良事件。故本研究中血清神经功能因子影响不大,与此提前干预有一定关系。伴随现代医学,尤其是神经外科学科快速发展,较以往相比,颅脑损伤患者死亡率及致残率已取得了明显改善。但颅脑损伤患者的预后仍受到多种因素的影响,与患者颅脑损伤的严重程度、损伤后送至有能力救治医疗机构的时间、救治措施是否及时、年龄等因素密切相关,与心率短时间的波动变化不大,故干预前后对于患者死亡率及致残率未见明显影响。

综上所述, 盐酸异丙肾上腺素、硫酸阿托品注射液、盐酸多巴胺注射液可以改善 DEX 镇静导致的心率减慢, 其中, 应用盐酸异丙肾上腺素不良反应小, 可供临床推荐。

REFERENCES

- [1] WEI H F, CHEN Y X, LI S H, et al. Effect of dexmedetomidine on inflammatory response during perioperative period in patients with acute craniocerebral trauma[J]. *Chin J Anesthesiol(中华麻醉学杂志)*, 2012, 32(10): 1249-1251.
- [2] WANG J C, YANG T S, CHEN P H, et al. Enhanced perioperative safety and comfort during airway-related surgeries and procedures with dexmedetomidine-A brief review and clinical practice experience[J]. *Asian J Anesthesiol*, 2018, 56(2): 56-63.
- [3] LÓPEZ-GUERRERO A L, MARTÍNEZ-LAGE J F, GONZÁLEZ-TORTOSA J, et al. Pediatric crushing head injury: Biomechanics and clinical features of an uncommon type of craniocerebral trauma[J]. *Child's Nerv Syst*, 2012, 28(12): 2033-2040.
- [4] PEINIGER S, NIENABER U, LEFERING R, et al. Glasgow Coma Scale as a predictor for hemocoagulative disorders after blunt pediatric traumatic brain injury[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2012, 13(4): 455-460.
- [5] 刘晓云. 盐酸右美托咪定对颅内手术患者的脑保护作用[D]. 唐山: 华北理工大学, 2015.
- [6] ZHANG L B, FAN L H, LU X H, et al. Effects of dexmedetomidine to intracranial aneurysms with stress response and awakening quality on tracheal extubation[J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学)*, 2013, 18(10): 1144-1147.
- [7] WU Y W, JIANG S L, YUAN L Y. Effects of dexmedetomidine in patients undergoing emergency surgery caused by hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. *Chin J New Drugs Clin Remedies(中国新药与临床杂志)*, 2013, 32(9): 753-755.
- [8] PAN P, WANG Y C, SHEN X Y, et al. Effect of early light sedation on the prognosis of mechanically ventilated critical ill adults in ICU[J]. *Clin Educ Gen Pract(全科医学临床与教育)*, 2018, 16(2): 145-148.
- [9] MCHUGH G S, ENGEL D C, BUTCHER I, et al. Prognostic value of secondary insults in traumatic brain injury: Results from the IMPACT study[J]. *J Neurotrauma*, 2007, 24(2): 287-293.
- [10] HELLEWELL S C, YAN E B, AGYAPOMAA D A, et al. Post-traumatic hypoxia exacerbates brain tissue damage: Analysis of axonal injury and glial responses[J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(11): 1997-2010.
- [11] FENG J F, ZHAO X, GURKOFF G G, et al. Post-traumatic hypoxia exacerbates neuronal cell death in the hippocampus [J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29(6): 1167-1179.
- [12] MATSUSHITA Y, BRAMLETT H M, ALONSO O, et al. Posttraumatic hypothermia is neuroprotective in a model of traumatic brain injury complicated by a secondary hypoxic insult[J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(11): 2060-2066.
- [13] ROBERTSON C L, CLARK R S, DIXON C E, et al. No long-term benefit from hypothermia after severe traumatic brain injury with secondary insult in rats[J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(9): 3218-3223.
- [14] YAN E B, HELLEWELL S C, BELLANDER B M, et al. Post-traumatic hypoxia exacerbates neurological deficit, neuroinflammation and cerebral metabolism in rats with diffuse traumatic brain injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8: 147.
- [15] 林利刚, 尹康, 金玲江, 等. 严重颅脑损伤患者发作性自主神经功能障碍伴肌张力增高的临床特点及预后分析[J]. *中国医师杂志*, 2013, 15: 692-694.
- [16] LI X W, LI T M, YI M J. Effects of standard large decompressive craniectomy on cerebral blood flow and prognosis of severe traumatic brain injury patients with different degree encephaledema[J]. *J Mod Med Heal(现代医药卫生)*, 2017, 33(14): 2117-2119.
- [17] WANG J, WU Y, BAO Y H, et al. Analysis of short-term clinical outcomes of critically ill neurosurgical patients with gastric retention after enteral nutrition through gastric intubation[J]. *Chin J Cerebrovasc Dis(中国脑血管病杂志)*, 2011, 8(7): 358-361.

收稿日期: 2020-05-29

(本文责编: 曹粤锋)