

## 右美托咪定对 2 型糖尿病患者全麻诱导期 QTc 及 Tp-e 间期的影响

陈金萍<sup>1</sup>, 杨余<sup>2</sup>, 郭玲<sup>1</sup>, 王斌<sup>1</sup>, 柳兆芳<sup>1</sup>

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 麻醉科, 安徽 芜湖 241001; 2. 宁波市第一医院 麻醉科, 浙江 宁波 315010)

**【摘要】目的:** 观察右美托咪定对 2 型糖尿病患者全麻诱导期 QTc 及 Tp-e 间期的影响。**方法:** 60 例拟行择期手术的 2 型糖尿病全麻患者, 随机分为对照组 (C 组,  $n = 30$ ) 和右美托咪定组 (D 组,  $n = 30$ )。D 组在麻醉诱导前 10 min 静脉泵注右美托咪定负荷量  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ , 之后以  $0.4 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$  持续泵注至插管后 3 min, C 组用等剂量生理盐水以同样方法泵注。记录 2 组入室静息后 ( $T_0$ )、插管前 ( $T_1$ )、插管后 1 min ( $T_2$ )、2 min ( $T_3$ ) 及 3 min ( $T_4$ ) 时 HR、MAP、QTc 及 Tp-e 间期的变化。**结果:** 与 C 组相比, D 组 QTc 及 Tp-e 间期缩短, HR 及 MAP 在  $T_2$  时降低 ( $P < 0.05$ )。与  $T_0$  比较, D 组 HR 在  $T_1$ 、 $T_3$ 、 $T_4$  时及 MAP 在  $T_1 \sim T_4$  时降低 ( $P < 0.05$ ); C 组 HR 在  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_4$  时及 MAP 在  $T_1$ 、 $T_3$ 、 $T_4$  时降低 ( $P < 0.05$ )。与  $T_1$  比较, D 组 HR 在  $T_2$ 、 $T_3$  时及 MAP 在插管后均升高 ( $P < 0.05$ ); C 组中 HR 在插管后及 MAP 在  $T_2$  及  $T_3$  时差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 糖尿病患者全麻诱导期给予右美托咪定能够有效抑制患者插管反应, 维持血流动力学稳定; 抑制 QTc 及 Tp-e 间期延长, 降低严重心律失常的发生风险。

**【关键词】**右美托咪定; 糖尿病; 全麻; QTc 间期; Tp-e 间期**【中图分类号】**R 614.2 **【文献标志码】**A**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2018.01.023

心脏自主神经病变 (cardiac autonomic neuropathy, CAN) 是糖尿病神经病最常见并发症之一, CAN 的发生率可达 20% ~ 73%<sup>[1]</sup>。CAN 发生机制主要为迷走/交感神经均衡性失调及交感神经区域性分布不均, 可表现为静息性心动过缓或心动过速、耐受性差、无痛性心肌缺血和心肌梗死、ECG 上表现为 QT 间期延长等。严重的 CAN 易导致恶性心律失常, 增加糖尿病患者的病死率。张冉等<sup>[2]</sup>研究表明糖尿病患者 QTc 及 Tp-e 间期均较正常人延长, 并指出 QTc 及 Tp-e 间期可作为糖尿病患者发生恶性心律失常的重要预测指标。全身麻醉诱导期是心血管风险性较高的一个时期, 喉镜及气管插管可引起交感神经过度兴奋, 大量儿茶酚胺释放, 使 QTc 及 Tp-

e 间期延长, 增加糖尿病患者恶性心血管意外的风险。右美托咪定 (DEX) 是一种新型  $\alpha_2$  肾上腺素能受体激动剂, 具有高选择性、高特异性, 发挥镇静、镇痛、抗焦虑和中枢性抗交感等作用<sup>[3]</sup>。右美托咪定对 2 型糖尿病患者全麻诱导期 QTc 及 Tp-e 间期的影响尚未见报道。本研究旨在观察右美托咪定对 2 型糖尿病患者全麻诱导期 QTc 及 Tp-e 间期的影响, 为临床麻醉用药提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经弋矶山医院医学伦理委员会批准, 患者均签署知情同意书。选择本院 2015 年 4 月 ~ 2016 年 10 月期间行择期全麻气管插管手

收稿日期: 2017-07-11

作者简介: 陈金萍 (1988-), 女, 住院医师, 硕士, (电话) 17756562670, (电子信箱) chenjinping0553@163.com;

柳兆芳, 女, 主任医师, 硕士生导师, (电子信箱) liuzhaofan@163.com, 通信作者。

- [4] 饶竹青, 董世阳, 王灿琴, 等. 罗哌卡因切口浸润对肝癌患者术后镇痛及快速康复的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32 (12): 1169 - 1172.
- [5] 孙静, 吴斌, 胡衍辉. 右美托咪定对瑞芬太尼诱发痛觉过敏的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2013, 29 (4): 356 - 358.
- [6] 尚宇, 龙晓宏, 高光洁. 右美托咪定辅助舒芬太尼用于胃癌术后静脉镇痛的剂量探讨 [J]. 临床麻醉学杂志, 2013, 29 (3): 247 - 250.
- [7] 周岩, 王蓓, 宋一楠, 等. 小剂量右美托咪定对妇科腹腔镜手术

患者术后恶心呕吐发生的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2016, 36 (5): 524 - 527.

- [8] 庞倩芸, 熊章荣, 刘红亮. 右美托咪定复合舒芬太尼术后镇痛对肺癌患者免疫功能及肺部并发症的影响 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2017, 38 (2): 110 - 113.
- [9] 张学俊, 任春光, 张宗旺. 联合应用右美托咪定和舒芬太尼对腹腔镜子宫全切患者术后镇痛的影响 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2015, 36 (8): 691 - 695.

术 60 例患者,均符合 2 型糖尿病诊断标准,且糖尿病病程 >1 年,ASA II ~ III 级,年龄 40 ~ 70 岁,BMI 18 ~ 30 kg/m<sup>2</sup>,术前空腹血糖浓度 ≤ 11.2 mmol/L。排除术前合并严重的重要脏器功能障碍,电解质紊乱、心律失常、困难气道及服用对 QT 间期有影响的药物的患者(如肾上腺素受体阻滞药、β 受体阻滞药、抗心律失常药等)。随机分成 2 组:对照组(C 组, n = 30) 和右美托咪定组(D 组, n = 30)。

1.2 实验过程 患者进入手术室后,开放外周静脉,以 10 mL/(kg · h) 输注平衡液,同时面罩吸氧。常规监测 ECG、BP、SpO<sub>2</sub> 和麻醉深度。胸前置放三导联,标准 II 导联记录打印心电图。保持手术室安静。D 组在麻醉诱导前 10 min 静脉泵注右美托咪定负荷量 0.5 μg/kg,之后以 0.4 μg/(kg · h) 持续泵注至插管后 3 min,C 组用等剂量生理盐水以同样的方法泵注。负荷量泵完后开始行麻醉诱导,2 组诱导均予以咪达唑仑 0.03 mg/kg,芬太尼 0.5 μg/kg,依托咪酯 0.5 mg/kg,顺阿曲库铵 0.2 mg/kg 静脉注射,3 min 后行气管插管。所有患者气管插管均由同一位麻醉医师进行,一次插管成功,插管时间应少于 20 s,完成后行机械通气。2 组均予以丙泊酚 4 ~ 8 mg/(kg · h),瑞芬太尼 8 ~ 12 μg/(kg · h) 维持,全麻诱导期维持 Narcotrend 值在 40 ~ 50 范围。记录 2 组患者入室静息 10 min(T<sub>0</sub>)、插管前(T<sub>1</sub>)、插管后 1 min(T<sub>2</sub>)、2 min(T<sub>3</sub>) 及 3 min(T<sub>4</sub>) 时 HR、MAP、QTc 及 Tp-e 间期。

1.3 QT 及 Tp-e 间期的测定 QT 间期定义为 QRS 波的起始部至 T 波终点的时间;Tp-e 间期为 T 波的峰值至 T 波终点的时间<sup>[4]</sup>。使用分规手工测量连续 3 个心动周期的 QT 间期、RR 间期及 Tp-e 间期的值,取平均值。由于 QT 间期受心率的影响较大,为了比较不同心率下的 QT 间期,对其进行校正。本

研究采用 Fridericia 公式进行校正,QTc = (QT / (RR))<sup>1/3</sup> 计算出 QTc 间期的值。

1.4 统计学分析 所有数据均采用 SPSS 18.0 统计软件进行处理。计量资料采用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组内不同时间点比较采用重复测量方差分析,计数资料比较采用 χ<sup>2</sup> 检验, P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 2 组患者年龄、BMI 及性别比差异无统计学意义(P > 0.05)。D 组中 1 例患者出现气管插管困难,气管插管时间超过 20 s;1 例患者全麻诱导期出现心动过缓(HR < 50 次/分钟),及时予以阿托品处理。C 组中 1 例患者出现室性早搏,予以利多卡因处理;1 例患者出现低血压(SBP < 90 mmHg),及时予以麻黄碱处理,这 4 例患者已排除本实验,故实际纳入人数 56 例。见表 1。

表 1 2 组患者的一般资料比较( $\bar{x} \pm s, n = 56$ )

组别	年龄/岁	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	性别比(男/女)
D 组	62.5 ± 8.8	22.4 ± 2.8	12/13
C 组	60.8 ± 9.7	23.2 ± 2.7	14/11
χ <sup>2</sup>	0.66	1.21	0.32
P	0.51	0.23	0.57

2.2 血流动力学的比较 与 T<sub>0</sub> 比较,D 组 HR 在 T<sub>1</sub>、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 时及 MAP 在 T<sub>1</sub> ~ T<sub>4</sub> 时降低(P < 0.05);C 组 HR 在 T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>4</sub> 时及 MAP 在 T<sub>1</sub>、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 时降低(P < 0.05)。与 T<sub>1</sub> 比较,D 组 HR 在 T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub> 时及 MAP 在插管后均升高(P < 0.05);C 组中 HR 在插管后及 MAP 在 T<sub>2</sub> 及 T<sub>3</sub> 时差异有统计学意义(P < 0.05)。与 C 组相比,D 组 T<sub>2</sub> 时 HR 及 MAP 降低,差异有统计学意义(P < 0.05)。见表 2。

表 2 2 组患者不同时间点的 HR 及 MAP 的比较( $\bar{x} \pm s, n = 28$ )

指标	组别	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	F	P
HR (次/分)	D 组	80.8 ± 11	65.7 ± 12 <sup>a</sup>	77.8 ± 16 <sup>bc</sup>	72.8 ± 14 <sup>ab</sup>	69.3 ± 13 <sup>a</sup>	25.403	0.000
	C 组	76.5 ± 11	64.7 ± 13 <sup>a</sup>	86.7 ± 14 <sup>ab</sup>	74.3 ± 15 <sup>b</sup>	69.0 ± 13 <sup>ab</sup>	50.913	0.000
MAP /mmHg	D 组	106.8 ± 13	83.3 ± 13 <sup>a</sup>	96.5 ± 14 <sup>abc</sup>	91.1 ± 13 <sup>ab</sup>	87.6 ± 13 <sup>ab</sup>	33.756	0.000
	C 组	108.2 ± 12	87.2 ± 14 <sup>a</sup>	108.0 ± 24 <sup>b</sup>	98.1 ± 18 <sup>ab</sup>	90.7 ± 15 <sup>a</sup>	16.645	0.000

注:与 T<sub>0</sub> 时比较, a P < 0.05; 与 T<sub>1</sub> 时比较, b P < 0.05; 与 C 组比较, c P < 0.05。

2.3 QTc 及 Tp-e 间期的变化 与 T<sub>0</sub> 相比,D 组 QTc 及 Tp-e 间期在 T<sub>1</sub> ~ T<sub>4</sub> 时差异无统计学意义(P > 0.05);C 组 QTc 间期在插管后 1 min(T<sub>2</sub>) 较基础值(T<sub>0</sub>) 延长,Tp-e 间期在麻醉诱导后也表现出延长

的趋势,在 T<sub>1</sub>、T<sub>4</sub> 时差异有统计学意义(P < 0.05)。与 C 组相比,D 组 QTc 间期在 T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>4</sub> 时及 Tp-e 间期在 T<sub>1</sub> ~ T<sub>4</sub> 时均低于 C 组(P < 0.05)。见表 3。

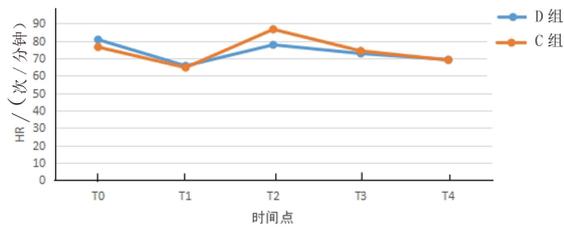


图1 2组 HR 变化趋势

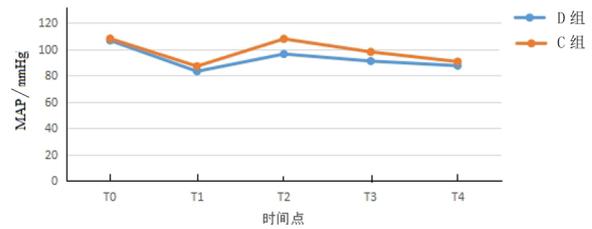


图2 2组 MAP 变化趋势

表3 2组患者不同时间点的QTc及Tp-e间期比较( $\bar{x} \pm s, n = 28$ )

指标	组别	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	F	P
QTc	D组	420 ± 22	419 ± 21 <sup>c</sup>	426 ± 23 <sup>c</sup>	420 ± 23	415 ± 19 <sup>c</sup>	1.965	0.105
/ms	C组	424 ± 20	432 ± 19	442 ± 34 <sup>a</sup>	427 ± 21	426 ± 19	3.946	0.018
Tp-e	D组	92 ± 15	90 ± 13 <sup>c</sup>	93 ± 15 <sup>c</sup>	92 ± 13 <sup>c</sup>	91 ± 15 <sup>c</sup>	0.322	0.862
/ms	C组	97 ± 13	103 ± 14	102 ± 19	102 ± 17	103 ± 17	1.671	0.162

注:与T<sub>0</sub>时比较,a P < 0.05;与C组比较,c P < 0.05。

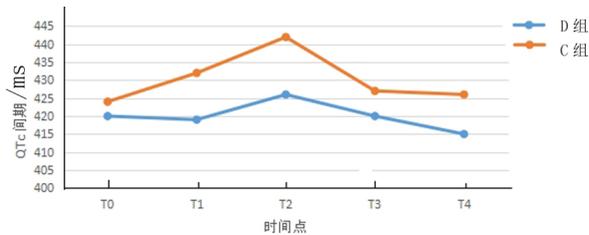


图3 2组 QTc 间期变化趋势

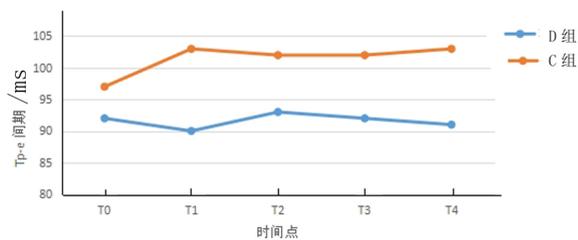


图4 2组 Tp-e 间期变化趋势

### 3 讨论

由于长期高血糖的毒性作用,糖尿病患者发生多种代谢紊乱、微血管病变(神经缺血、缺氧)及氧化应激等多种病理变化,最终导致心脏自主神经发生病变,心脏迷走神经受损早于交感神经,使交感神经相对占优势,交感-迷走神经失衡;交感神经远端去神经支配而近端局灶性增生,区域分布异质性增加。此外,高血糖可损害窦房结起搏细胞。这些病理生理因素相互作用,使糖尿病患者发生恶性心律失常的风险大大增加。QT间期反映心室肌复极不均匀和电不稳定的程度,钟杭美<sup>[5]</sup>通过对6693例动态心电图的分析研究发现,长QTc者的猝死危险度为QTc间期正常者的2~3倍。有研究认为QTc间期延长可作为2型糖尿病心脏自主神经病变的预测

因子<sup>[6]</sup>。Tp-e间期为心脏复极过程中心外膜下心肌复极结束到中层M细胞复极结束的时间,其机制可能为心室肌不同区域,三层心室肌存在电位差,使三层心室肌跨室壁复极不均一性,也称为跨室壁复极离散度(TDR)。TDR对恶性心律失常的发生起重要作用<sup>[7]</sup>。研究指出,Tp-e间期可用来反映TDR<sup>[8]</sup>,Tp-e间期延长意味着更易发生折返,增加心律失常的风险<sup>[9]</sup>。Topilski等<sup>[10]</sup>研究表明,QT间期≥510ms、T波形态显著异常及Tp-e间期增加是预测发生尖端扭转性室性心动过速风险性的可靠指标。全麻气管插管可引起交感神经过度兴奋,儿茶酚胺大量释放,血流动力学不稳定,这进一步加重了糖尿病患者心血管不良事件的发生风险。因此,监测2型糖尿病患者全麻诱导期间QTc及Tp-e间期对预测糖尿病患者发生严重心律失常等不良心血管事件具有重要意义。

右美托咪定作为一种新型、高特异性的α<sub>2</sub>肾上腺素受体激动剂,可降低交感神经张力,减少儿茶酚胺的释放,减弱气管插管反应,维持血流动力学稳定;有研究表明右美托咪定具有抗心律失常功能<sup>[11]</sup>。Cho等<sup>[12]</sup>在66名非糖尿病患者行择期全麻气管插管手术的研究中指出:右美托咪定具有抑制交感神经兴奋,维持自主神经平衡作用,在气管插管期间可有效抑制QTc延长。本研究观察了右美托咪定对2型糖尿病患者全麻诱导期间QTc及Tp-e间期的影响,结果显示,气管插管后2组HR及BP均较插管前升高,插管后1min内2组血流动力学最大,而D组血流动力学波动小于C组,表现更稳定,说明右美托咪定可有效抑制插管引起的心血管反应。D组

各时间点 QTc 及 Tp-e 间期无明显变化,在诱导后 T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub> 及 T<sub>4</sub> 时 QTc 间期及 T<sub>1</sub> ~ T<sub>4</sub> 时 Tp-e 间期均低于 C 组,差异有统计学意义,提示右美托咪定可有效抑制全麻诱导期 QTc 及 Tp-e 间期延长。其机制可能为:右美托咪定有效抑制交感神经兴奋,均衡糖尿病患者心脏交感/迷走神经张力,通过减慢心率、稳定血压,降低心肌氧耗、平衡心肌氧耗氧供,从而减弱糖尿病患者 QTc 及 Tp-e 间期延长,降低恶性心律失常的发生风险。

右美托咪定的推荐负荷剂量为 0.5 ~ 1.0 μg / kg。郑国庆等<sup>[13]</sup> 研究指出:麻醉诱导前予以右美托咪定 0.5 μg / kg 即可有效抑制交感神经兴奋,降低气管插管时心血管不良事件的发生。此外, Lee 等<sup>[14]</sup> 在老年高血压患者的研究也指出,麻醉前予以 0.5 μg / kg 右美托咪定在插管后 1 min、3 min、5 min 血流动力学参数更稳定,插管反应得到有效抑制。本研究选用 0.5 μg / kg 右美托咪定作为负荷剂量, D 组 1 例发生低血压, C 组 1 例发生心动过缓, 2 组低血压、心动过缓等副反应发生率无统计学差异,提示 0.5 μg / kg 的右美托咪定可安全用于 2 型糖尿病患者。

综上所述,糖尿病患者全麻诱导期给予右美托咪定(0.5 μg / kg) 能够有效抑制患者气管插管反应,维持血流动力学稳定;抑制全麻诱导期的 QTc 及 Tp-e 间期延长,降低严重心律失常的发生风险。

### 【参考文献】

- [1] LOW PA, BENRUD-LARSON LM, SLETTEN DM, *et al.* Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a populationbased study [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27: 2942 - 2947.
- [2] 张冉, 陈善浆, 顾良其. 糖尿病患者 Tp-e 间期和 Tp-e/QT 的临床观察 [J]. *心脑血管防治*, 2012, 12( 1) : 44 - 46.
- [3] GIOVANNITTI JA, THOMS SM, CRAWFORD JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications [J]. *Anesth Prog*, 2015, 62( 1) : 31 - 39.
- [4] KORS JA, RITSEMA HJ, VAN HG, *et al.* The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value [J]. *Journal of Elec-Trocardiology*, 2008, 41( 6) : 575 - 580.
- [5] 钟杭美. 动态心电图预警心脏性猝死 [J]. *临床心电图杂志*, 2007, 16( 5) : 352 - 355.
- [6] KHOHARO HK, HALEPOTO AW. QTc-interval, heart rate variability and postural hypotension as an indicator of cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients [J]. *J Pak Med Assoc*, 2012, 62( 4) : 328 - 331.
- [7] ANTZELEVITCH C, OLIVA A. Amplification of spatial dispersion of repolarization underlies sudden cardiac death associated with catecholaminergic polymorphic VT, long QT, short QT and Brugada syndromes [J]. *Journal of internal medicine*, 2006, 259( 1) : 48 - 58.
- [8] ANTZELEVITCH C. The role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired sudden cardiac death syndromes [J]. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*, 2007, 293( 4) : H2024.
- [9] 王钊, 陈珺. 急性心肌梗死患者急性期体表心电图 T 波峰末间期与恶性室性心律失常的关系研究 [J]. *中国全科医学*, 2012, 15( 14) : 1582 - 1585.
- [10] TOPILSKI I, ROGOWSKI O, ROSSO R, *et al.* The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49: 320 - 328.
- [11] CHRYSOSTOMOU C, SANCHEZ-DE-TOLEDO J, WEARDEN P, *et al.* Perioperative use of dexmedetomidine is associated with decreased incidence of ventricular and supraventricular tachyarrhythmias after congenital cardiac operations [J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 92: 964 - 972.
- [12] CHO JS, KIM SH, SHIN S, *et al.* Effects of dexmedetomidine on changes in heart rate variability and hemodynamics during tracheal intubation [J]. *American Journal of Therapeutics*, 2016, 23( 2) : e369 - e376.
- [13] 郑国庆, 齐墩义, 赵剑辉, 等. 右美托咪定抑制气管插管致血浆儿茶酚胺释放的有效剂量 [J]. *江苏医药*, 2016, 23( 42) : 2573 - 2575.
- [14] LEE CW, KIM M. Effects of preanesthetic dexmedetomidine on hemodynamic responses to endotracheal intubation in elderly patients undergoing treatment for hypertension: a randomized, double-blinded trial [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2017, 70( 1) : 39 - 45.