

不同剂量丹参酮 II_A 对非体外循环冠状动脉旁路移植术患者血流动力学的影响^Δ

刘铁军^{1*}, 张树波¹, 蔺杰², 闫娜³, 高晓增¹, 郝旭丽¹, 谭志斌¹, 韩晓亮¹, 佟玲⁴(1.华北理工大学附属医院麻醉科, 河北唐山 063000; 2.唐山市妇幼保健院麻醉科, 河北唐山 063000; 3.迁安市人民医院麻醉科, 河北唐山 064400; 4.唐山市人民医院药剂科, 河北唐山 063000)

中图分类号 R459.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)06-0805-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.06.19

摘要 目的:探讨不同剂量丹参酮 II_A 对非体外循环冠状动脉旁路移植术患者血流动力学的影响。方法:选择2016年11月—2017年4月择期行非体外循环冠状动脉旁路移植术患者66例,按随机数字表法分为对照组(33例)和观察组(33例)。两组患者于手术开始时静脉滴注丹参酮 II_A 磺酸钠注射液负荷剂量0.4 μg/kg,持续时间10 min;然后对照组患者调整剂量为0.2 μg/(kg·h)至术毕,观察组患者调整剂量为0.4 μg/(kg·h)至术毕。观察两组患者麻醉诱导前(T₀)、气管插管后5 min(T₁)、胸骨锯开时(T₂)、前降支吻合结束时(T₃)、右冠状动脉吻合结束时(T₄)、术毕时(T₅)时的心率(HR)、平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)、平均肺动脉压(MPAP)、肺毛细血管楔压(PCWP)、心脏指数(CI)、体循环阻力指数(SVRI)、肺循环阻力指数(PVRI)及不良反应发生情况。结果:T₀时,两组患者HR、MAP、CVP、MPAP、PCWP、CI、SVRI、PVRI比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。T₁~T₅时,对照组患者HR、MAP、CVP、MPAP、PCWP、SVRI、PVRI均显著高于同组T₀时,差异均有统计学意义(P<0.05),但对照组T₁~T₅之间比较、T₁~T₅时CI与T₀时比较及观察组患者T₁~T₅时的HR、MAP、CVP、MPAP、PCWP、SVRI、PVRI与同组T₀时比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。T₁~T₅时,观察组患者CI均显著高于同组T₀时及对照组,HR、MAP、CVP、MPAP、PCWP、SVRI、PVRI均显著低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。两组患者用药期间均未见明显不良反应发生。结论:0.4 μg/(kg·h)丹参酮 II_A 有助于稳定非体外循环冠状动脉旁路移植术患者的血流动力学,提高心功能,且安全性较好。

关键词 丹参酮 II_A; 非体外循环冠状动脉旁路移植术; 血流动力学; 影响

Effects of Different Doses of Tanshinone II_A on Hemodynamics in Patients Underwent Non-extracorporeal Circulation Coronary Artery Bypass Grafting

LIU Tiejun¹, ZHANG Shubo¹, LIN Jie², YAN Na³, GAO Xiaozeng¹, HAO Xuli¹, TAN Zhibin¹, HAN Xiaoliang¹, TONG Ling⁴(1. Dept. of Anesthesiology, the Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Hebei Tangshan 063000, China; 2. Dept. of Anesthesiology, Tangshan Maternity and Child Health Care Hospital, Hebei Tangshan 063000, China; 3. Dept. of Anesthesiology, Qian'an Municipal People's Hospital, Hebei Tangshan 064400, China; 4. Dept. of Pharmacy, Tangshan Municipal People's Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of different doses of tanshinone II_A on hemodynamics in patients underwent non-extracorporeal circulation coronary artery bypass grafting (NECCABG). **METHODS:** A total of 66 patients underwent selective NECCABG during Nov. 2016-Apr. 2017 were selected and divided into control group (33 cases) and observation group (33 cases) according to random number tablet. Both groups were given Tanshinone II_A sodium sulfonate injection with loading dose of 0.4 μg/kg for 10 min at the beginning of surgery. Control group was given Tanshinone II_A sodium sulfonate injection 0.2 μg/(kg·h) continuously till the end of surgery; observation group was given 0.4 μg/(kg·h) continuously till the end of surgery. HR, MAP, central venous pressure (CVP), mean pulmonary arterial pressure (MPAP), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), cardiac index (CI), systemic vascular resistance index (SVRI), pulmonary circulation resistance index (PVRI) and the occurrence of ADR were observed in 2 groups before anesthesia induction (T₀), 5 min after tracheal intubation (T₁), at the moment of sternum cut (T₂), at the end of anastomosis of anterior descending branch (T₃), at the end of anastomosis of right coronary artery (T₄), at the end of operation (T₅). **RESULTS:** At T₀, there was no statistical significance in HR, MAP, CVP, MPAP, PCWP, CI, SVRI or PVRI between 2 groups (P>0.05). At T₁-T₅, HR, MAP, CVP, MPAP, PCWP, SVRI and PVRI of control group were significantly higher than at T₀, with statistical significance (P<0.05). There was no statistical significance in CI of control group among at T₁-T₅ and with at T₀; there was

^Δ 基金项目:河北省医学科学研究重点课题(No.冀卫办科教[2017]3号-20170200);河北省政府资助临床医学优秀人才培养和基础课题研究项目(No.冀财社[2015]188号-361036);河北省中医药管理局科研计划项目(No.2017202);中国煤矿工业协会科学技术研究指导性计划项目(No.中煤协会科技[2017]42号-MTKJ2017-328)

* 主治医师, 硕士研究生。研究方向:围术期血流动力学。电话:0315-2308150。E-mail:28710694@qq.com

no statistical significance in HR, MAP, CVP, MPAP, PCWP, SVRI or PVRI of observation group between at T₁-T₅ with at T₀ ($P>0.05$). At T₁-T₅, CI of observation group was significantly higher than at T₀ and than control group; HR, MAP, CVP, MPAP, PCWP, SVRI and PVRI were significantly lower than control group, with statistical significance ($P<0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups during medication. CONCLUSIONS: Tanshinone II_A 0.4 μg/(kg·h) is helpful to keep hemodynamics stable and improve heart function in patients with NECCABG with good safety.

KEYWORDS Tanshinone II_A; Non-extracorporeal circulation coronary artery bypass grafting; Hemodynamics; Effects

非体外循环冠状动脉旁路移植术是临床治疗心脏疾病的常用手段之一,与体外循环冠状动脉旁路移植术相比,其具有对机体心肌损伤轻、效果好等优点^[1-2]。但手术属于有创伤害,对心脏实施解剖时,不仅会让跳动的心脏解剖位置发生改变,还能在一定程度上影响心脏功能,引发机体血流动力学指标改变^[3-4],从而增加手术风险。因此,如何有效稳定血流动力学指标、提高手术安全性,已成为临床医师研究的焦点。丹参酮 II_A是目前临床广泛用于治疗心血管病的中成药制剂,具有扩展血管、降压、抗栓的作用。为此,本研究探讨了不同剂量丹参酮 II_A对非体外循环冠状动脉旁路移植术患者血流动力学的影响,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均符合冠心病的相关诊断标准^[5];(2)左室射血分数 $>50\%$;(3)术前2周均未使用过非选择性中枢α₂受体激动药;(4)冠状动脉无主干病变。

排除标准:(1)近3个月内发生心肌梗死者;(2)既往有心脏手术史者;(3)合并心脏瓣膜病变者;(4)严重肝、肾功能不全者。

1.2 研究对象

选择2016年11月—2017年4月华北理工大学附属医院收治的86例择期行非体外循环冠状动脉旁路移植术患者,按随机数字表法将所有患者分为对照组(33例)和观察组(33例)。对照组男性21例,女性12例;年龄(61.4±5.8)岁;体质量(67.5±10.3)kg;美国麻醉师协会(ASA)分级:Ⅱ级17例,Ⅲ级16例。观察组男性20例,女性13例;年龄(61.2±6.1)岁;体质量(67.3±11.2)kg;ASA分级:Ⅱ级16例,Ⅲ级17例。两组患者性别、年龄、体质量、ASA分级等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者及其家属均签署了知情同意书。

1.3 用药方法

术前30 min,两组患者均肌内注射盐酸吗啡注射液(东北制药集团沈阳第一制药有限公司,批准文号:国药准字H20013351,规格:5 mL:50 mg)0.1 mg/kg+氢溴酸东莨菪碱注射液(上海禾丰制药有限公司,批准文号:国

药准字H31021519,规格:1 mL:0.3 mg)0.3 mg。入室后,面罩吸氧,建立静脉通路,常规监测心电图,经桡动脉穿刺建立有创测压。两组患者于手术开始时静脉滴注丹参酮 II_A 磺酸钠注射液(上海第一生化药业有限公司,批准文号:国药准字H31022558,规格:2 mL:10 mg)负荷剂量0.4 μg/kg,持续时间10 min,然后对照组患者调整剂量为0.2 μg/(kg·h)至术毕,观察组患者则调整剂量为0.4 μg/(kg·h)至术毕。

麻醉诱导:静脉注射咪唑仑注射液(江苏恩华药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20031037,规格:2 mL:2 mg)0.02~0.05 mg/kg、枸橼酸舒芬太尼注射液(宜昌人福药业有限责任公司,批准文号:国药准字H20054172,规格:2 mL:100 μg)1~2 μg/kg、依托咪酯注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,批准文号:国药准字H32022379,规格:10 mL:20 mg)0.1~0.2 mg/kg、注射用苯磺顺阿曲库铵(江苏恒瑞医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20060869,规格:10 mg)0.2 mg/kg。气管插管后,行机械通气,设定潮气量8~10 mL/kg,术中维持呼气末二氧化碳分压35~45 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),诱导完成后,经右颈内静脉穿刺置入三腔中心静脉导管和Swan-Ganz导管,连接Edward Vigileo II血流动力学监测系统,监测心率(HR)、平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)、平均肺动脉压(MPAP)、肺毛细血管楔压(PCWP)、心脏指数(CI)、体循环阻力指数(SVRI)、肺循环阻力指数(PVRI)。术中持续吸入用七氟烷(鲁南贝特制药有限公司,批准文号:国药准字H20080681,规格:100 mL)维持呼末浓度1%~2%,间断追加枸橼酸舒芬太尼注射液1~2 μg/kg和注射用苯磺顺阿曲库铵0.2 mg/kg维持麻醉。术中为保持血流动力学稳定,可经中心静脉持续泵入重酒石酸去甲肾上腺素注射液(上海禾丰制药有限公司,批准文号:国药准字H31021177,规格:1 mL:2 mg)0.01~0.1 μg/kg;在使用固定器压迫和心脏位置变动时,可间断单次肌内注射重酒石酸去甲肾上腺素注射液素20~50 μg,维持CVP 6~12 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa)。术中给予患者自体回血,维持血细胞比容 $>30\%$ 。

1.4 观察指标

观察两组患者麻醉诱导前(T₀)、气管插管后5 min

(T₁)、胸骨锯开时(T₂)、前降支吻合结束时(T₃)、右冠状动脉吻合结束时(T₄)、术毕时(T₅)的HR、MAP、CVP、MPAP、PCWP、CI、SVRI、PVRI及不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用F检验。计数资料以例表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表1 两组患者不同时间点的HR、MAP、CVP、MPAP比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of HR, MAP, CVP and MPAP between 2 groups at different time points($\bar{x} \pm s$)

组别	n	指标	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
对照组	33	HR,次/min	61.6±3.0	78.4±4.6*	78.6±5.7*	78.8±6.4*	79.3±5.2*	78.9±4.7*
		MAP,mmHg	81.9±5.1	91.4±4.8*	92.5±4.3*	93.0±5.0*	94.7±4.9*	95.0±3.2*
		CVP,cmH ₂ O	7.0±0.6	7.9±0.3*	7.9±0.5*	7.8±0.4*	7.9±0.6*	7.9±0.7*
		MPAP,mmHg	24.3±0.8	26.8±1.0*	27.0±0.7*	27.2±1.1*	27.3±0.9*	27.5±1.2*
观察组	33	HR,次/min	61.2±4.1	62.5±3.8 [#]	63.1±5.9 [#]	63.2±3.5 [#]	63.4±5.0 [#]	63.5±4.2 [#]
		MAP,mmHg	82.0±3.9	83.5±4.3 [#]	84.2±4.7 [#]	84.9±3.9 [#]	85.6±4.2 [#]	85.8±5.6 [#]
		CVP,cmH ₂ O	7.1±0.5	7.1±0.4 [#]	7.2±0.6 [#]	7.1±0.7 [#]	7.2±0.5 [#]	7.2±0.6 [#]
		MPAP,mmHg	24.2±1.1	24.4±1.2 [#]	24.5±1.0 [#]	24.7±0.9 [#]	24.9±0.8 [#]	25.0±1.0 [#]

注:与T₀时比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,[#] $P < 0.05$

Note: vs. at T₀,* $P < 0.05$; vs. control group,[#] $P < 0.05$

2.2 两组患者不同时间点的PCWP、CI、SVRI、PVRI比较

T₀时,两组患者PCWP、CI、SVRI、PVRI比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。T₁~T₅时,对照组患者PCWP、SVRI、PVRI均显著高于同组T₀时,差异均有统计学意义($P < 0.05$);T₁~T₅之间比较及T₁~T₅时CI与同组T₀

2.1 两组患者不同时间点的HR、MAP、CVP、MPAP比较

T₀时,两组患者HR、MAP、CVP、MPAP比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。T₁~T₅时,对照组患者HR、MAP、CVP、MPAP均显著高于同组T₀时,差异均有统计学意义($P < 0.05$);对照组患者T₁~T₅之间比较及观察组患者T₁~T₅时的HR、MAP、CVP、MPAP与同组T₀时比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);但观察组上述指标显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

时比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。T₁~T₅时,观察组患者CI均显著高于同组T₀时及对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);PCWP、SVRI、PVRI与同组T₀时比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);但观察组上述指标显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者不同时间点的PCWP、CI、SVRI、PVRI比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of PCWP, CI, SVRI and PVRI between 2 groups at different time points($\bar{x} \pm s$)

组别	n	指标	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
对照组	33	PCWP,mmHg	5.4±0.7	17.2±0.5*	17.7±0.6*	17.9±0.9*	18.2±0.8*	18.4±1.0*
		CI,L/(min·m ²)	2.5±0.1	2.5±0.1	2.5±0.1	2.5±0.1	2.5±0.1	2.5±0.1
		SVRI,dyn·s ⁻¹ ·cm ⁻⁵ ·m ⁻²	3 103.7±40.2	3 352.8±45.1*	3 367.9±46.7*	3 385.6±38.7*	3 391.2±39.4*	3 399.5±38.2*
		PVRI,dyn·s ⁻¹ ·cm ⁻⁵ ·m ⁻²	162.5±14.5	183.4±12.1*	185.8±13.3*	187.9±12.5*	188.2±10.7*	189.4±11.5*
观察组	33	PCWP,mmHg	15.3±0.9	15.5±0.8 [#]	15.6±1.0 [#]	15.8±0.7 [#]	15.9±0.9 [#]	16.1±0.8 [#]
		CI,L/(min·m ²)	2.5±0.1	2.7±0.1 [#]	2.7±0.2 [#]	2.8±0.1 [#]	2.8±0.1 [#]	2.8±0.1 [#]
		SVRI,dyn·s ⁻¹ ·cm ⁻⁵ ·m ⁻²	3 102.6±34.5	3 114.7±41.2 [#]	3 118.0±37.8 [#]	3 120.5±35.1 [#]	3 124.6±36.4 [#]	3 128.2±35.9 [#]
		PVRI,dyn·s ⁻¹ ·cm ⁻⁵ ·m ⁻²	161.9±13.2	162.3±13.6 [#]	162.6±14.0 [#]	163.4±12.9 [#]	163.8±14.2 [#]	164.6±12.7 [#]

注:与T₀时比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,[#] $P < 0.05$

Note: vs. at T₀,* $P < 0.05$; vs. control group,[#] $P < 0.05$

2.3 不良反应

两组患者用药期间均未见明显不良反应发生。

3 讨论

冠状动脉粥样硬化性心脏病简称冠心病,是临床常见疾病,是指由于脂质代谢不正常,血液中的脂质沉着于原本光滑的动脉内膜上,在动脉内膜一些类似粥样斑块物质上堆积而成的白色斑块渐渐增多而造成动脉腔狭窄,使血流受阻,导致心脏缺血,产生心绞痛;严重时可危及患者生命。目前,临床治疗冠心病的方法多样,但疗效不一^[6]。

随着手术技术的提高和相关医疗设备的改进,非体外循环冠状动脉旁路移植术的安全性、有效性也不断提高,已成为冠心病外科再血管化治疗的主要方法,特别适用于高危重症患者^[7]。其避免了体外循环引起的全身性炎症反应,降低了凝血功能障碍、肾功能衰竭、中枢神经系统损伤等并发症的发生风险,但由于该手术需要在非停止跳动的的心脏上进行操作,若无机辅助循环,则麻醉处理的难度较大,故对患者术中维持血流动力学稳定的要求更高^[8-9]。因此,适当的心肌保护措施、维持脱泵冠状动脉主动脉分流移植术中血流动力学的平稳

就显得至关重要。有研究表明,麻醉药的种类和用量可显著影响血流动力学指标的变化^[10]。

丹参酮Ⅱ_A是中药丹参重要的活性成分^[11]。丹参酮Ⅱ_A可用于心血管疾病的预防和治疗,具有较好疗效^[12]。有研究证实,丹参酮Ⅱ_A具有抗高血脂、抗动脉硬化、抗心肌纤维化、抗氧化、抗凋亡、抗炎的作用^[13]。丹参酮Ⅱ_A作用于机体后,可增加冠状动脉血流量,改善缺氧后引起的心肌代谢紊乱,提高心肌耐缺氧的能力,保护红细胞膜,并显著延长机体耐缺氧时间,减轻缺氧引起的心肌损伤,从而改善心肌收缩力,促进心肌再生;同时,还可扩张微动脉,增加毛细血管网开放数量,加快血液流速、流量,改善微循环障碍;此外,其还有抑制二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板凝集、抑制血小板血栓素(TXA₂)的合成与释放缩血管物质及促进纤维蛋白降解的作用^[14-15]。

本研究结果显示, T₁~T₅时,对照组患者HR、MAP、CVP、MPAP、PCWP、SVRI、PVRI均显著高于同组T₀时,差异均有统计学意义;但对照组患者T₁~T₅之间比较, T₁~T₅时CI与同组T₀时比较,及观察组患者T₁~T₅时HR、MAP、CVP、MPAP、PCWP、SVRI、PVRI与同组T₀时比较,差异均无统计学意义。T₁~T₅时,观察组患者CI均显著高于同组T₀时及对照组,HR、MAP、CVP、MPAP、PCWP、SVRI、PVRI均显著低于对照组,差异均有统计学意义。这说明,0.4 μg/(kg·h)丹参酮Ⅱ_A用于非体外循环冠状动脉旁路移植术患者,有助于稳定血流动力学、提高心功能。安全性方面,两组患者用药期间均未见明显不良反应发生。这提示,丹参酮Ⅱ_A用于非体外循环冠状动脉旁路移植术的安全性较好。

综上所述,0.4 μg/(kg·h)丹参酮Ⅱ_A可稳定非体外循环冠状动脉旁路移植术患者的血流动力学,提高其心功能,且安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] 张继倬,韩露,陈兴华,等.70岁及以上老年患者体外循环与非体外循环冠状动脉旁路移植术的对比研究[J].中国全科医学,2014,17(17):2033-2035,2039.
[2] 陈良才,郑理玲,谢纳新,等.体外与非体外循环下冠状动脉旁路移植术疗效比较的荟萃分析[J].医学综述,2012,18(11):1743-1748.

[3] 冯鲲鹏,王天龙,岳云,等.去甲肾上腺素和多巴胺在非体外循环冠状动脉旁路移植术中维持血流动力学的比较[J].北京医学,2013,35(8):639-643.
[4] 王晓宇,卿恩明.依托咪酯对非体外循环冠状动脉旁路移植术患者血流动力学及应激反应的影响[J].心肺血管病杂志,2015,34(4):295-298.
[5] 郗瑞席,陈可冀,史大卓,等.介入术后冠心病中医证候诊断标准的评价[J].中国中西医结合杂志,2013,33(8):1036-1041.
[6] 周庆,杨劲松.体外循环及非体外循环下冠状动脉旁路移植术治疗冠心病效果比较[J].现代医药卫生,2014,30(16):2427-2428,2430.
[7] 刘宇,吴海波,孙昊,等.血液回输在非体外循环冠状动脉旁路移植术中的应用[J].中国体外循环杂志,2015,13(1):15-17.
[8] 孙立智,吴智宏,李霞,等.全麻对非体外循环冠状动脉旁路移植术患者血流动力学与氧代谢的影响[J].现代中西医结合杂志,2016,25(3):251-253.
[9] 王洋,李林,宋丹丹,等.右美托咪定对非体外循环冠状动脉旁路移植术患者的影响[J].临床麻醉学杂志,2014,30(5):421-425.
[10] RYINEN O, HOKKANEN M, HUHTALA H, et al. Quality of life 12 years after on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting[J]. *Coronary Artery Dis*, 2013, 24(8):663-668.
[11] 李筱筱,武雪玲,贾世亮,等.丹参酮Ⅱ_A药理作用的研究进展[J].生物学杂志,2016,33(6):91-94.
[12] GAO S, LIU Z, LI H, et al. Cardiovascular actions and therapeutic potential of tanshinone II_A[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(1):3-10.
[13] 郝国强,邢壮杰,郑新,等.丹参酮Ⅱ_A对 ox-LDL 诱导血管内皮细胞自噬效应蛋白 Beclin1 表达的影响[J].安徽医药,2015,19(12):2393-2396.
[14] 万强,杨玉萍,刘中勇.丹参酮Ⅱ_A通过抑制 p38 MAPK 通路减轻 PM2.5 对血管内皮细胞的损伤[J].中国病理生理杂志,2016,32(4):597-601.
[15] 张妮,曹慧敏,宋囡,等.丹参酮Ⅱ_A通过调节自噬小体对 ox-LDL 诱导内皮细胞氧化应激损伤的保护作用[J].中国动脉硬化杂志,2017,25(3):244-249.

(收稿日期:2017-06-08 修回日期:2018-01-13)

(编辑:陈宏)