

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.07.006

乌拉地尔与尼卡地平在腹腔镜下子宫肌瘤挖除术中 预防垂体后叶素不良反应的效果比较^{*}

刘朝文,梅 杨,李有长,汤远霞,俞 瑾
(重庆市妇幼保健院手术麻醉科 401147)

摘 要:**目的** 比较乌拉地尔与尼卡地平在腹腔镜下子宫肌瘤挖除术中应用垂体后叶素后诱发心血管不良反应的预防效果。**方法** 选取 90 例腹腔镜下行子宫肌瘤挖除术的患者随机分为乌拉地尔组(W 组)、尼卡地平组(N 组)和对照组(C 组),每组各 30 例。在子宫肌瘤挖除前,3 组患者均于腹腔镜监视下肌瘤瘤体内注射垂体后叶素 6 U。W 组患者在注射垂体后叶素前 2 min 静脉注射乌拉地尔 0.5 mg/kg,N 组患者注射垂体后叶素完毕后 2 min 时静脉注射尼卡地平 10 μ g/kg,C 组患者注射垂体后叶素即刻静脉注射生理盐水 5 mL;维持术中双频谱脑电指数值在 45~55。记录 3 组患者手术时间、子宫肌瘤个数及出血量,并于注射垂体后叶素前 2 min,注射即刻,注射后 1、2、3、5、10、30 min($T_0 \sim T_7$ 共 8 个时点)记录患者的平均动脉压(MAP)与心率(HR)。**结果** C 组 T_2 时 MAP 较 T_0 时降低, $T_5 \sim T_7$ 时升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);W 组、N 组 T_2 时 MAP 较 T_0 时明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),其余时刻与 T_0 时比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与 C 组比较,N 组 $T_5 \sim T_7$ 时 MAP 较低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。3 组患者 T_2 时 HR 均较 T_0 时增快,与 C 组比较,N 组 HR 在 $T_4 \sim T_7$ 时增快,与 W 组比较,N 组 HR 在 $T_4 \sim T_7$ 时均快于 W 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 腹腔镜下子宫肌瘤挖除术中应用乌拉地尔(0.5 mg/kg)与尼卡地平(10 μ g/kg)均可预防瘤体注射垂体后叶素所引发的心血管不良反应,垂体后叶素注射后 2 min 加用尼卡地平能获得相对更好的预防效果。

关键词:乌拉地尔; 尼卡地平; 垂体后叶素; 腹腔镜; 血流动力学; 子宫肌瘤挖除术

中图分类号:R614.2;R713.4

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)07-0885-04

Efficacy of Urapidil and Nicardipine in preventing pituitrin-induced cardiovascular responses of patients undergoing^{*}

LIU Chaowen,MEI Yang,LI Youchang,TANG Yuanxia,YU Jin
(Department of Anesthesiology,Chongqing Health Center for Women
and Children,Chongqing 401147,China)

Abstract: Objective To evaluate the preventive efficacy of Urapidil and Nicardipine in pituitrin-induced cardiovascular side effects for patients undergoing laparoscopic myomectomy. **Methods** A total of 90 cases, scheduled for elective laparoscopic myomectomy under general anesthesia, were randomly divided into three groups ($n=30$) including Urapidil group (group W), Nicardipine group (group N) and Control group (group C). Before myomectomy, pituitrin was injected into the myoma under laparoscopic surveillance in all three groups. Group W received intravenous urapidil 0.5 mg/kg at 2 minutes before pituitrin injection. In group N, nicardipine 10 μ g/kg was intravenously injected at 2 minutes after the injection of pituitrin. And in group C, pituitrin was injected immediately into normal saline by intravenous injection of 5 mL. The bispectral index value was 45—55 during maintenance operation. The operation time, the number of uterine fibroids and the amount of bleeding were recorded. The mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) were recorded before 2 minutes of pituitrin injection, the moment of injection, 1 minute, 2 minutes, 3 minutes, 5 minutes, 10 minutes and 30 minutes after pituitrin injection ($T_0 - T_7$). **Results** In group C, MAP decreased at T_2 compared to T_0 and increased at $T_5 - T_7$, with statistical significance ($P < 0.05$). The MAP of group W and group N at T_2 was significantly lower than that at T_0 , and the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and there was no significant difference between T_0 and the rest of the time ($P > 0.05$). Compared with group C, MAP in group N was lower at $T_5 - T_7$, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). HR increased faster

^{*} 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会医学科研面上项目(20142101)。

作者简介:刘朝文,男,副主任医师,主要从事妇产科临床麻醉及麻醉药理学研究。

at T₂ than at T₀ in all three groups. Compared with the C group, HR increased fast at T₄—T₇ in group N, and HR in group N was faster at T₄—T₇ than that in group W. The differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Laparoscopic application of urapidil (0.5 mg/kg) and nicardipine (10 μg/kg) during hysteromyoma surgery can prevent adverse cardiovascular reactions caused by pituitrin injection into the tumors, and the addition of nicardipine in 2 minutes after the application of pituitrin can achieve a relatively better preventive effect.

Key words:urapidil; nicardipine; pituitrin; laparoscopy; hemodynamic; myomectomy

垂体后叶素由缩宫素和血管加压素两种成分构成,在腹腔镜下子宫肌瘤挖除术(LM)中应用可明显减少出血量,但由于其引起全身血管平滑肌收缩,不可避免地会引发患者围术期心血管系统的不良反应,例如血压升高、心率(HR)降低,甚至引起心搏骤停等^[1-2]。为了预防垂体后叶素诱发的 LM 患者心血管系统不良反应,有研究单次静脉应用乌拉地尔(0.5 mg/kg)^[3]、尼卡地平(10 μg/kg)^[4]进行预防,取得了一定效果,但缺乏二者的比较研究。本研究旨在明确乌拉地尔与尼卡地平在 LM 中对垂体后叶素诱发的心血管不良反应的作用及预防效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究通过重庆市妇幼保健院医学伦理委员会批准,所有纳入患者均签署知情同意书。共纳入 LM 患者 90 例,美国麻醉医师协会分级 I~II 级,体质量指数 22~24 kg/m²,年龄 26~50 岁。采用随机数字表法将纳入患者均分为 3 组:对照组(C 组)、乌拉地尔组(W 组)、尼卡地平组(N 组),每组各 30 例。

1.2 排除标准 (1)语言交流困难;(2)合并内分泌、中枢神经系统疾病;(3)术前已确诊为原发性高血压、糖尿病及心脏病患者;(4)子宫多发性肌瘤(瘤体数≥5 个),或瘤体直径大于 10 cm 的患者。

1.3 方法 所有患者于麻醉前 30 min 肌肉注射阿托品 0.01 mg/kg,入室后常规监测心电图、HR、血压、血氧饱和度和双频谱脑电指数(BIS)。左桡动脉置管连续有创血压监测,右颈内静脉置管监测中心静脉压。均采用气管插管下全凭静脉麻醉,诱导阶段:丙泊酚靶控输注(血浆靶浓度 6 μg/mL),瑞芬太尼靶控输注(血浆靶浓度 6 ng/mL),患者意识消失后单次给予维库溴铵 0.1 mg/kg,舒芬太尼 0.2 μg/kg,起效后行气管内插管,机械通气模式为间隙性正压通气,潮气量 6~8 mL/kg,频率 12~14 次/分,调整呼气末二氧化碳分压为 35~45 mm Hg。维持阶段:丙泊酚靶控输注(血浆靶浓度 3~5 μg/mL)和瑞芬太尼靶控输注(血浆靶浓度 3~6 ng/mL)。术中调整给药量维持 BIS 值为 45~55。患者取头低脚高 30°截石体位,腹腔镜气腹压力 8~10 mm Hg。手术中在子宫肌瘤挖除前,于腹腔镜监视下应用穿刺针刺入肌瘤瘤体,

回抽确认无血后注入垂体后叶素(南京新百药业有限公司生产,批号:140604)6 U 和生理盐水混合液 10 mL。W 组在注射垂体后叶素前 2 min 时静脉注射乌拉地尔(德国 Takeda GmbH 公司生产,批号:XB0525)0.5 mg/kg;N 组在垂体后叶素注射完毕后 2 min 时静脉注射尼卡地平(日本安斯泰来制药株式会社生产,批号:L006Y01)10 μg/kg;C 组在注射垂体后叶素即刻静脉注射生理盐水 5 mL 作为对照。

1.4 观察指标 记录子宫肌瘤瘤体数量、出血量与手术时间。记录注射垂体后叶素前 2 min(T₀)、注射即刻(T₁)、注射后 1 min(T₂)、注射后 2 min(T₃)、注射后 3 min(T₄)、注射后 5 min(T₅)、注射后 10 min(T₆)及注射后 30 min(T₇)的平均动脉压(MAP)和 HR。

1.5 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,3 组间比较采用单因素方差分析,重复测量资料比较采用重复测量方差分析。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者一般资料及特点比较 见表 1。3 组患者年龄、体质量、手术时间、子宫肌瘤数量及手术出血量差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 3 组患者一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	体质量 (kg)	手术时间 (min)	肌瘤数量 (个)	出血量 (mL)
W 组	30	34.6±11.5	59.0±8.8	76.1±14.1	1.7±1.3	75.9±6.1
N 组	30	33.2±9.1	60.9±6.8	77.4±13.3	1.5±1.5	73.2±6.9
C 组	30	38.0±8.5	58.8±7.8	78.4±13.5	1.7±1.1	70.5±7.8

2.2 3 组患者不同时点 MAP 比较 见表 2。C 组 T₂ 时 MAP 较 T₀ 时降低,T₅~T₇ 时较 T₀ 时升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);W 组、N 组 T₂ 时 MAP 较 T₀ 时明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),其余时刻与 T₀ 时比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与 C 组比较,N 组 T₅~T₇ 时 MAP 较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 3 组患者不同时点 HR 比较 见表 3。3 组患者 T₂ 时 HR 较 T₀ 时增快,差异均有统计学意义($P<$

0.05);与 C 组比较,N 组 HR 在 T₄~T₇ 时增快,与 W 组比较,N 组 HR 在 T₄~T₇ 时增快,差异均有统

计学意义($P<0.05$)。

表 2 3 组患者不同时点 MAP 比较($\bar{x}\pm s$,mm Hg)

组别	n	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆	T ₇
W 组	30	86.1±9.3	81.9±8.9	70.9±10.5*	84.6±8.8	89.4±9.2	93.5±8.9	91.9±8.1	90.1±9.2
N 组	30	90.9±8.6	86.0±8.7	73.6±9.8*	81.7±6.8	83.0±7.9	83.2±7.7 [#]	86.7±8.0 [#]	87.0±7.7 [#]
C 组	30	84.4±8.4	81.6±7.6	72.7±9.1*	87.1±10.9	96.1±9.4	101.4±7.5*	103.6±8.0*	98.4±8.6*

注:与同组 T₀ 时比较,* $P<0.05$;与 C 组比较,[#] $P<0.05$

表 3 3 组患者不同时点 HR 比较($\bar{x}\pm s$,次/分)

组别	n	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆	T ₇
W 组	30	66.5±8.2	63.0±8.5	73.1±6.6*	70.8±7.2	68.9±8.1	67.5±7.7	62.4±7.1	61.1±6.7
N 组	30	67.9±7.7	65.0±6.4	78.5±5.5*	76.2±6.3	76.9±7.9 ^{#△}	75.5±9.0 ^{#△}	72.5±9.4 ^{#△}	68.4±7.8 ^{#△}
C 组	30	69.0±11.5	62.9±7.3	80.7±9.1*	71.7±9.6	64.7±8.2	60.1±6.5	57.9±7.3	56.7±6.8

注:与同组 T₀ 时比较,* $P<0.05$;与 C 组比较,[#] $P<0.05$;与 W 组比较,[△] $P<0.05$

3 讨 论

瘤体直接注射垂体后叶素是减少 LM 中创面出血的常用方法^[1,5-6]。垂体后叶素由缩宫素和血管加压素组成,当子宫局部注射垂体后叶素后,由于部分可吸收入血,可产生非收缩子宫的心血管系统不良反应,如心动过缓、血压升高、肺水肿或抗利尿作用等,严重者还可出现心脏不良事件(心绞痛、心肌梗死、心力衰竭、心搏骤停等),甚至脑出血、肠坏死等严重并发症^[2],极大增加了此类手术中麻醉管理的风险。几乎所有患者在注射垂体后叶素后均会出现一过性血压升高、HR 先增加后反射性降低表现。因垂体后叶素半衰期为 10~20 min,注射后 20~40 min 才恢复到基础水平,对于心功能较差或合并其他心脑血管疾病的患者,此类短暂而剧烈的血压波动极有可能诱发心脑血管意外。LM 中子宫局部注射垂体后叶素后也观察到血压升高、HR 减慢等心血管系统不良反应^[7-8]。因此,采取有效的干预手段对抗腹腔镜子宫肌瘤手术中应用垂体后叶素后引发的不良反应,对于维持麻醉期间的循环平稳至关重要,目前预防方法包括静脉注射乌拉地尔或尼卡地平等。

乌拉地尔是苯哌嗪取代类尿嘧啶衍生物,具有中枢及外周双重抗高血压作用,该药可以兴奋中枢 5-羟色胺-1A 受体,降低延髓血管中枢的交感反馈调节,并阻断外周血管上的 α₁ 与 α₂ 受体,降压效果较为缓和,其在降血压的同时很少引起反射性心动过速^[9]。临床上常将乌拉地尔用于高血压的治疗及控制围术期高血压,静脉给药起效时间为 5~10 min,且降压效果确切。宋铁鹰等^[3]比较了不同剂量乌拉地尔预防垂体后叶素诱发 LM 患者心血管反应的效果,明确了乌拉地尔最佳剂量为 0.5 mg/kg。

尼卡地平是一种新型的二氢吡啶类钙通道拮抗

剂,通过选择性地舒张血管平滑肌可快速降压,但可反射性引起 HR 增快。其机制为通过特异性阻断细胞外 Ca²⁺ 内流,从而抑制血管平滑肌收缩,扩张末梢小血管,发挥降压作用;此外还具有扩张脑血管与冠状血管的作用,能够增加冠状动脉、脑及肾血流,增加心输出量,减少心肌耗氧量^[10]。数据表明,静脉注射尼卡地平能有效预防术中心血管不良反应^[11];郭晓光等^[12]发现,LM 时瘤体注射垂体后叶素后 2 min 再给予尼卡地平(5 μg/kg),可有效预防 LM 中患者的循环波动。近期研究明确尼卡地平预防垂体后叶素诱发 LM 患者心血管反应的适宜有效剂量为 10 μg/kg^[4]。

引发垂体后叶素不良反应的关键在于其组分加压素对钙通道的激活,而尼卡地平作为钙通道拮抗剂,理论上可拮抗该药理作用。垂体后叶素引起心血管主要不良反应为血压升高、HR 减慢,尼卡地平在迅速降压的同时可反射性地引起 HR 增加,而乌拉地尔在缓慢降低血压的同时不会影响 HR,基于该药理机制,尼卡地平对垂体后叶素诱发的心血管不良反应更具针对性,这一点在本研究中得到了证实。本研究 3 组患者注射垂体后叶素后 1 min 时 MAP 较注射前降低、HR 增快,未经干预(对照组)导致该不良反应在用药后 30 min 仍持续存在。在 5~30 min 时应用乌拉地尔或尼卡地平干预其 MAP 和 HR 较注射前均无明显波动;与 C 组比较,尼卡地平注射后 5~30 min 时 MAP 相对更低,且 3~30 min 时尼卡地平较乌拉地尔更能使患者 HR 维持在相对更稳定水平。

综上所述,LM 中针对性应用乌拉地尔(0.5 mg/kg)或尼卡地平(10 μg/kg)均可预防注射垂体后叶素所诱发的心血管不良反应,并且尼卡地平的预防效果优于乌拉地尔。

二者联合检测可明显提高其敏感度和特异度。根据国内研究报道,分析早期 RA 患者血清抗 CCP 抗体水平与其他实验室指标的关系发现,抗 CCP 抗体阳性的 RA 患者,CRP 及 ESR 均明显高于抗 CCP 抗体阴性的 RA 患者,抗 CCP 抗体和 RF 2 项指标均为阳性的 RA 患者,其血清抗 CCP 抗体水平明显高于抗 CCP 抗体单项阳性的 RA 患者^[10];同时,抗 CCP 抗体血清水平较高的患者,其 RF 水平也常较高,由此提示抗 CCP 抗体可作为监测病情变化及预后的指标。

本研究对 2015 年 3 月至 2018 年 7 月在本院就诊的 82 例 RA 患者及 53 例非 RA 患者进行了血清抗 CCP 抗体、RF、CRP、ASO 水平检测及比较,结果显示,抗 CCP 抗体、RF、CRP、ASO 血清水平在 RA 组的敏感度分别为 68.3%、59.8%、69.5%、12.2%,特异度分别为 92.5%、79.2%、57.2%、84.9%,抗 CCP 抗体的敏感度与 RF、CRP 比较接近,但其特异度明显高于 RF 和 CRP;并对抗 CCP 抗体阳性而 RF 阴性患者进行了为期 3~6 个月的动态观察,结果显示,其中 10 例(43.5%)患者 RF 血清水平由阴性转为阳性。血清抗 CCP 抗体较 RF 先期升高,因此,血清抗 CCP 抗体水平检测对早期 RA 的诊断有非常高的特异度,具有早期诊断价值,且有助于判断预后;同时检测抗 CCP 抗体、RF、CRP 血清水平对 RA 的诊断、鉴别诊断、预后观察均具有一定临床意义。ASO 对 RA 的诊断意义不大,联合检测可作为了解 RA 患者是否为链球菌感染的重要指标。

参考文献

[1] ATES A, KARAASLAN Y, AKSARAY S. Predictive value

(上接第 887 页)

参考文献

- [1] 王安杰,杨瑞英.腹腔镜下子宫肌瘤剔除术应用垂体后叶素的效果[J].中国妇幼保健,2015,30(5):798-800.
- [2] 罗维,彭彬,李艳.腹腔镜子宫肌瘤切除术中垂体后叶素的应用价值[J].重庆医学,2011,40(21):2146-2147.
- [3] 宋铁鹰,马朋羽,高国华,等.不同剂量乌拉地尔预防垂体后叶素诱发腹腔镜子宫肌瘤切除术患者心血管反应的效果[J].中华麻醉学杂志,2011,31(7):792-794.
- [4] 刘朝文,梅杨,李有长,等.不同剂量尼卡地平预防垂体后叶素诱发腹腔镜下子宫肌瘤切除术患者心血管不良反应的效果[J].临床麻醉学杂志,2015,31(11):1061-1064.
- [5] 赵国胜,赵恩慈.腹腔镜下子宫肌瘤剔除术中联合应用垂体后叶素与催产素对循环系统的影响[J].临床麻醉学杂志,2012,28(5):485-487.
- [6] KONGNYUY EJ, VAN DEN BROEK N, WIYSONGE C S. A systematic review of randomized controlled trials to reduce hemorrhage during myomectomy for uterine fibroids[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2008, 100(1):4-9.
- [7] 王海霞,陈丽,李红伟,等.尼卡地平对垂体后叶素所致心

of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with early arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2007, 26(4):499-504.

- [2] 陈文彬,潘祥林.诊断学[M].北京:人民卫生出版社,2004:16-19.
- [3] 张明,孟和宝力高,高智文.联合检测类风湿因子、抗角蛋白抗体、C反应蛋白和抗环瓜氨酸抗体诊断类风湿关节炎的临床意义[J].中国临床医学,2011,18(1):38-40.
- [4] SCHELLEKENS G A, DE JONG B A, VAN DEN HOOGEN F H, et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies[J]. J Clin Invest, 1998, 101(1):273-281.
- [5] 崔琢,李季青.抗 CCP 抗体检测在类风湿关节炎诊断中的价值[J].实用医学杂志,2010,26(3):482-483.
- [6] 王玉俊,陈洁,万年红.抗环瓜氨酸肽抗体对类风湿性关节炎早期诊断的应用研究[J].检验医学,2011,26(7):440-443.
- [7] 王勇,方勇飞,钟兵.类风湿关节炎诊断中抗环瓜氨酸肽抗体与类风湿因子的意义[J].中国临床康复,2004,8(9):1616-1617.
- [8] BERGLIN E, PADYUKOV L, SUNDIN U, et al. A combination of autoanti-bodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 I0C0S anti-gens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2004, 6(4):303-308.
- [9] 杨玉芹,张迎梅.类风湿关节炎患者抗环瓜氨酸肽抗体检测的临床意义[J].检验医学与临床,2008,5(6):343-346.
- [10] 韩文明,魔燕.抗 CCP 抗体检测在类风湿关节炎诊断中的意义[J].国际检验医学杂志,2012,33(16):2018-2019.

(收稿日期:2018-10-26 修回日期:2018-12-08)

血管反应的效果观察[J].中国药物与临床,2014,14(10):1434-1436.

- [8] DESCHAMPS A, KRISHNAMURTHY S. Absence of pulse and blood pressure following vasopressin injection for myomectomy[J]. Can J Anaesth, 2005, 52(5):552-553.
- [9] 刘佳.乌拉地尔预防全麻拔管期不良反应的临床观察[J].临床麻醉学杂志,2010,26(1):76-77.
- [10] YILDIZ Y, SALIHOGLU E, CELIK S, et al. The effect of postoperative positive end-expiratory pressure on postoperative bleeding after off-pump coronary artery bypass grafting[J]. Arch Med Sci, 2014, 10(5):933-940.
- [11] 李洪,卢来春,刘桥义,等.艾司洛尔与尼卡地平联合使用对全麻诱导插管时循环的稳定作用[J].重庆医学,2001,30(6):495-496.
- [12] 郭晓光,韩传宝,钱燕宁.佩尔地平对垂体后叶素诱发腹腔镜子宫肌瘤剔除术患者心血管反应的效果[J].临床麻醉学杂志,2013,29(5):432-434.

(收稿日期:2018-10-22 修回日期:2018-12-04)