

## 右美托咪定治疗小儿重症肺炎合并心力衰竭的临床研究

张翠菊<sup>1</sup>, 邵文<sup>2</sup>, 鲁秋东<sup>1</sup>

1. 天津市宁河县医院 儿科, 天津 301500

2. 天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

**摘要:** **目的** 探讨盐酸右美托咪定注射液治疗小儿重症肺炎合并心力衰竭的临床疗效。**方法** 选取 2012 年 11 月—2015 年 2 月天津市宁河县医院儿科收治的重症肺炎合并心力衰竭患儿 78 例, 随机分为对照组 (42 例) 和治疗组 (36 例)。对照组给予常规治疗, 治疗组在对照组治疗基础上静脉泵入盐酸右美托咪定注射液 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 10 min 推注完毕, 然后盐酸右美托咪定注射液再以 0.2~0.5  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$  维持泵入, 直至心衰纠正。比较两组治疗前后的心衰临床监测指标、心肌损害监测指标和小儿危重病例评分 (PCIS)。**结果** 治疗后, 两组患儿的心率、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、肌钙蛋白 I (cTnI) 显著下降, 心脏指数 (CI)、左心室射血分数 (LVEF)、心脏舒张早期心室充盈速度最大值/舒张晚期心室充盈速度最大值 (E/A) 均明显升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 并且治疗组这些指标的改变程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患儿的 PCIS 评分均明显升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 并且治疗组 PCIS 评分的改变程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 盐酸右美托咪定注射液可用于小儿重症肺炎合并心力衰竭的治疗, 降低心率, 稳定血流动力学, 减轻炎症因子和缺血再灌注损伤对心肌细胞的损伤, 值得在儿科领域推广应用。

**关键词:** 盐酸右美托咪定注射液; 小儿; 重症肺炎; 心力衰竭; 疗效

中图分类号: R985 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2015)12 - 1473 - 04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.12.010

## Clinical study on dexmedetomidine in treatment of pediatric severe pneumonia with heart failure

ZHANG Cui-ju<sup>1</sup>, TAI Wen<sup>2</sup>, LU Qiu-dong<sup>1</sup>

1. Department of Pediatrics, Tianjin Ninghe Hospital, Tianjin 301500, China

2. Drug Informatics Center, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

**Abstract: Objective** To observe the efficacy of Dexmedetomidine Hydrochloride Injection in treatment of pediatric severe pneumonia with heart failure. **Methods** Children (78 cases) with severe pneumonia and heart failure in Department of Pediatrics of Tianjin Ninghe Hospital from November 2012 to February 2015 were randomly divided into control group (42 cases) and treatment group (36 cases). Children in the control group were treated with conventional treatment. Children in the treatment group were iv pump administered with Dexmedetomidine Hydrochloride Injection 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  during 10 min on the basis of control group, and then given 0.2 — 0.5  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$  through continuous iv pump until heart failure correction. Heart failure, myocardial damage index, and pediatric clinical illness score (PCIS) in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, heart rate, CK-MB, CTnI, CI, LVEF, and E/A in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And these indicators in treatment group improved better than those in the control group, with significant differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, PCIS in two groups were obviously increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And these indicators in treatment group improved better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Dexmedetomidine Hydrochloride Injection has good clinical efficacy in treatment of pediatric severe pneumonia with heart failure, can significantly decrease heart rate, keep hemodynamics, and reduce the injury of inflammatory factor and ischemia reperfusion injury against myocardial cells, which has a

收稿日期: 2015-08-27

作者简介: 张翠菊, 女, 主治医师, 研究方向是儿科疾病的诊断和治疗。Tel: 18920238807 E-mail: zcj19830929@163.com

certain clinical application value in the field of pediatrics.

**Key words:** Dexmedetomidine Hydrochloride Injection; pediatric; severe pneumonia; heart failure; curative effect

小儿重症肺炎合并心力衰竭病情进展迅速,若早期不能得到控制,则具有较高的致死率。以往以洋地黄类药物强心、呋塞米类药物利尿以及硝普钠和(或)酚妥拉明扩血管治疗为主,而缺乏对中枢交感活性亢进的干预。右美托咪定是一种高选择性 $\alpha_2$ 肾上腺素受体激动剂,除具有镇静、抗焦虑外,还具有抗中枢交感、抗炎、保护心肌细胞及稳定血流动力学等作用,且无呼吸抑制<sup>[1-5]</sup>。天津市宁河县医院儿科在给予常规抗感染、强心、利尿、平喘、镇静及维持水电解质酸碱平衡等治疗基础上,同时加用右美托咪定,其治疗效果满意。

## 1 资料和方法

### 1.1 对象及病情评估标准

选取 2012 年 11 月—2015 年 2 月天津市宁河县医院儿科收治的重症肺炎合并心力衰竭患儿 78 例,其中男 48 例,女 30 例,年龄 1~4 岁,平均年龄(2.25±1.15)岁,病程 3~7 d,平均病程(4.5±1.5) d。入院时常规查床旁超声心动图排除心源性心衰。本研究经我院医学伦理委员会批准,患儿家属均签署知情同意书。

重症肺炎诊断标准:依据 2007 年中华医学会儿科学分会呼吸学组制定的重度肺炎诊断标准<sup>[6]</sup>,并参考英国胸科学会的标准<sup>[7-8]</sup>。心力衰竭标准参考《儿科学》第 8 版<sup>[9]</sup>小儿心力衰竭诊断依据。

### 1.2 分组

将患儿随机分为对照组(42 例)和治疗组(36 例)。对照组男 26 例,女 16 例,平均年龄(2.35±0.95)岁,病程 3~7 d,平均病程(4.2±1.6) d。治疗组男 22 例,女 14 例,平均年龄(2.16±1.05)岁,病程 3~7 d,平均病程(4.6±1.8) d。两组患儿在年龄、性别、呼吸机辅助通气治疗率等方面比较无明显差异,具有临床可比性。

### 1.3 治疗方法

对照组给予抗感染、强心、利尿、平喘、镇静及维持水电解质酸碱平衡,必要时给予呼吸机辅助通气等常规治疗,直至心衰纠正。治疗组在对照组治疗基础上静脉泵入盐酸右美托咪定注射液[江苏恒瑞医药股份有限公司,产品批号 10082534,规格 2 mL:200  $\mu$ g(按右美托咪定计)]1  $\mu$ g/kg,10 min 推注完毕,然后盐酸右美托咪定注射液再以 0.2~

0.5  $\mu$ g/(kg·h)维持泵入,直至心衰纠正。

### 1.4 观察指标

**1.4.1 监测治疗前(入院时)和治疗后 24 h 心衰临床监测指标** 床旁超声心动图(飞利浦 iE33 彩色多普勒超声诊断仪,探头为 S5-1 或 S12-4,频率为 4~8 MHz)分析计算心率、心脏指数(CI)、左心室射血分数(LVEF)、心脏舒张早期心室充盈速度最大值/舒张晚期心室充盈速度最大值(E/A)。

**1.4.2 监测治疗前(入院时)和治疗后 24 h 心肌损害监测指标** 肌酸激酶同工酶(CK-MB,使用肌酸激酶 MB 同工酶测定试剂盒,采用酶偶联法测定)、肌钙蛋白 I(cTnI,使用肌钙蛋白 I 检测试剂盒,采用 ELISA 法测定)。

**1.4.3 小儿危重病例评分(PCIS)测定** 按照小儿危重病例评分法<sup>[10]</sup>选了 10 项指标,分别为心率、血压(收缩压)、呼吸、PaO<sub>2</sub>、pH 值、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Cr 或 BUN、Hb 以及胃肠系统。患儿病情分度:分值>80 为非危重;80~71 为危重;≤70 为极危重。

### 1.5 不良反应

观察患儿治疗过程中呼吸抑制、躁动、心动过缓、血压波动、恶心呕吐等不良反应。

### 1.6 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件行统计分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较使用 *t* 检验;计数资料以率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组观察指标比较

治疗后,两组患儿的心率、CK-MB、cTnI 显著下降,CI、LVEF、E/A 均明显升高,同组治疗前后差异具有统计学意义( $P<0.05$ );并且治疗组这些指标的改变程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1、2。

### 2.2 两组 PCIS 比较

治疗后,两组患儿的 PCIS 评分均明显升高,同组治疗前后差异具有统计学意义( $P<0.05$ );并且治疗组 PCIS 评分的改变程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

### 2.3 不良反应

两组患儿治疗过程中均未见呼吸抑制、躁动、心动过缓、血压波动、恶心呕吐等不良反应。

表1 两组心衰临床监测指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison on heart failure index between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	心率/(次·min <sup>-1</sup> )	CI/(L·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	LVEF/%	E/A
对照	42	治疗前(入院时)	183.48±7.39	4.00±0.16	51.67±2.26	1.16±0.03
		治疗后24h	162.23±6.89*	4.84±0.42*	60.05±1.29*	1.46±0.06*
治疗	36	治疗前(入院时)	184.14±6.85	4.03±0.22	50.83±2.22	1.17±0.05
		治疗后24h	142.78±6.80* <sup>△</sup>	5.96±0.52* <sup>△</sup>	73.12±1.92* <sup>△</sup>	1.79±0.12* <sup>△</sup>

与同组治疗前比较: <sup>△</sup>P<0.05; 与对照组治疗后比较: \*P<0.05  
<sup>△</sup>P<0.05 vs same group before treatment; \*P<0.05 vs control group after treatment

表2 两组心肌损害监测指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on myocardial damage index between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	CK-MB/(U·L <sup>-1</sup> )	CTnI/(μg·L <sup>-1</sup> )
对照	42	治疗前(入院时)	43.52±6.57	2.27±0.37
		治疗后24h	35.40±7.40*	2.04±0.27*
治疗	36	治疗前(入院时)	40.94±6.25	2.14±0.38
		治疗后24h	22.72±5.06* <sup>△</sup>	1.35±0.20* <sup>△</sup>

与同组治疗前比较: <sup>△</sup>P<0.05; 与对照组治疗后比较: \*P<0.05  
<sup>△</sup>P<0.05 vs same group before treatment; \*P<0.05 vs control group after treatment

表3 两组PCIS比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on PCIS score between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	PCIS 评分/分
对照	42	治疗前(入院时)	82.60±3.90
		治疗后24h	85.58±3.75*
治疗	36	治疗前(入院时)	81.70±3.85
		治疗后24h	88.48±3.65* <sup>△</sup>

与同组治疗前比较: <sup>△</sup>P<0.05; 与对照组治疗后比较: \*P<0.05  
<sup>△</sup>P<0.05 vs same group before treatment; \*P<0.05 vs control group after treatment

### 3 讨论

小儿重症肺炎合并心力衰竭是小儿重症肺炎的常见并发症之一,病情进展迅速,如不能早期控制,具有较高的致死率<sup>[11]</sup>。患儿发病时常出现烦躁不安、心跳增快、呼吸急促、面色苍白、四肢发冷等症状,心率在160次/min以上,呼吸在60次/min以上,血液动力学极不稳定<sup>[8]</sup>。持续的低氧血症可并发酸中毒和微循环障碍,使得组织血液灌注不足,进一步加剧组织缺氧,加之血液中的细菌、内毒素等对心肌细胞的直接损伤,激发一系列诸多级联反应,最终导致心力衰竭,甚至威胁患儿生命。

右美托咪定是一种新型、高选择性α<sub>2</sub>肾上腺素受体激动剂,具有很强的中枢直接抗交感活性作用,使心率减慢,稳定血流动力学。缺血再灌注前使用

右美托咪定,可通过激活PI3K/Akt、Ras-MEK1/2-ERK1/2 促存活信号通路<sup>[3]</sup>,调节缺血与非缺血区域心肌的血流,降低与应激相关的乳酸盐的释放,发挥心肌保护作用。同时右美托咪定还具有抑制炎症因子产生的作用<sup>[12-13]</sup>,可减轻炎症因子对心肌细胞的直接和间接损害。

CI是心脏泵血功能的良好指标,正常值在3.5~5.5 L/(min·m<sup>2</sup>),在心衰时该数值降低。EF评价左心室射血功能,LVEF是目前国际上最常用的评价心功能的指标,LEVF<60%,说明心功能不全。心脏舒张早期心室充盈速度最大值/舒张晚期心室充盈速度最大值(E/A)比值是评价心脏舒张功能的重要指标。鉴于小儿重症肺炎合并心衰时疾病进展迅速,24h可急剧恶化,故本研究将24h作为评价治疗效果的关键时间点。本研究应用超声心动图来监测心脏功能及血流动力学变化,两组患儿治疗前CI、LVEF、E/A水平差异无统计学意义。治疗24h后上述指标均升高,而且治疗组升高幅度均明显高于对照组,两组间比较差异具有统计学意义(P<0.01),说明治疗组心功能恢复显著优于对照组。心肌酶学是心肌损害时临床常用的监测指标,其中CK-MB特异性较高,约24h达高峰。cTnI是心肌收缩调节蛋白,主要存在于心房肌及心室肌细胞的胞质中,心肌受损时,3~6h血清cTnI就迅速升高,10~24h达到峰值,是目前心肌损害时出现较早且

具有高度特异性的蛋白<sup>[14]</sup>。本研究将治疗 24 h 的心肌酶学中的 CK-MB、cTnI 作为监测心肌损害的指标,治疗前两组患儿 CK-MB、cTnI 水平差异无统计学意义,而治疗 24 h 上述指标均下降,但治疗组下降程度均明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),说明右美托咪定具有保护心肌细胞作用。

右美托咪定除了具有良好的镇静、镇痛和抗焦虑作用外,同时可维持呼吸循环平稳,可随时被唤醒,且无呼吸抑制作用<sup>[15]</sup>,目前在儿科领域主要用于小儿术前用药、防治术后躁动、复合麻醉、小儿 ICU 及影像学检查时镇静治疗。国外学者做了大量的研究,证实了其安全性<sup>[16]</sup>。本研究参照右美托咪定临床应用指导意见<sup>[17]</sup>用药,所有患儿均未出现心动过缓、血压降低等不良反应。

综上所述,右美托咪定可用于小儿重症肺炎合并心力衰竭的治疗,通过降低心率,稳定血流动力学,可显著提高心功能射血功能,缩短心衰纠正时间,同时可减轻炎症因子和缺血再灌注损伤对心肌细胞的损伤,值得在儿科领域推广应用。

#### 参考文献

- [1] Lai Y C, Tsai P S, Huang C J. Effects of dexmedetomidine on regulating endotoxin-induced up-regulation of inflammatory molecules in murine macrophages [J]. *J Surg Res*, 2009, 154(2): 212-219.
- [2] Wu Y, Liu Y, Huang H, et al. Dexmedetomidine inhibits inflammatory reaction in lung tissues of septic rats by suppressing TLR4/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Mediators Inflamm*, 2013: 562154.
- [3] Ibacache M, Sanchez G, Pedrozo Z, et al. Dexmedetomidine preconditioning activates pro-survival kinases and attenuates regional ischemia/reperfusion injury in rat heart [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(4): 537-545.
- [4] Snapir A, Posti J, Kentala E, et al. Effects of low and high plasma concentrations of dexmedetomidine on myocardial perfusion and cardiac function in healthy male subjects [J]. *Anesthesiology*, 2006, 105(5): 902-910.
- [5] Al-Zaben K R, Qudaisat I Y, Al-Ghanem S M, et al. Intraoperative administration of dexmedetomidine reduces the analgesic requirements for children undergoing hypospadias surgery [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2010, 27(3): 247-252.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(试行)(上) [J]. *中华儿科杂志*, 2007, 45(2): 83-90.
- [7] British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood [J]. *Thorax*, 2002, 57(Supple 1): 1-24.
- [8] Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society Guideline for the Management of community acquired pneumonia in Childhood: update 2011 [J]. *Thorax*, 2011, 66(supple 2): ii-ii23.
- [9] 王卫平. 儿科学 [M]. 第8版. 人民卫生出版社, 2013: 316.
- [10] 宋国维. 小儿危重病例评分 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2003, 12(5): 359-360.
- [11] 胡皓夫, 曹利静. 小儿肺炎的治疗 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26(4): 239-240, 253.
- [12] Can M, Gul S, Bektas S, et al. Effects of dexmedetomidine or methylprednisolone on inflammatory responses in spinal cord injury [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53(8): 1068-1072.
- [13] Xu L, Bao H, Si Y, et al. Effects of dexmedetomidine on early and late cytokines during polymicrobial sepsis in mice [J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(5): 507-514.
- [14] 朱记法, 李凌, 张晓. 急诊冠脉介入治疗时间对急性心肌梗死患者炎症及心肌损伤的影响 [J]. *郑州大学学报: 医学版*, 2011, 46(6): 931-933.
- [15] Al-Zaben K R, Qudaisat I Y, Al-Ghanem S M, et al. Intraoperative administration of dexmedetomidine reduces the analgesic requirements for children undergoing hypospadias surgery [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2010, 27(3): 247-252.
- [16] Mason K P, Zurakowski D, Zgleszewski S, et al. Incidence and predictors of hypertension during high-dose dexmedetomidine sedation for pediatric MRI [J]. *Paediatr Anaesth*, 2010, 20(6): 516-523.
- [17] 中华医学会儿科学分会. 右美托咪定临床应用指导意见 (2013) [J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(35): 2775-2777.