

右美托咪定对离体兔心室肌单相动作电位的影响[▲]

龙娟¹ 高鸿^{1,2} 刘艳秋^{1,2} 丁华³ 李惠¹ 张凯强¹ 钟毅^{1,2}

(贵州医科大学 1 麻醉学院, 2 附属医院麻醉科, 贵阳市 550004, E-mail: 956563261@qq.com;

3 贵州省人民医院泌尿外科, 贵阳市 550004)

【摘要】 目的 探讨右美托咪定对离体兔心室肌单相动作电位的影响。方法 成年新西兰大白兔 18 只, 制备 Langendorff 离体心脏灌注模型, Krebs-Hensleit(K-H)液平衡灌注 15 min 后随机分为 3 组各 6 只。正常对照组(C 组)继续灌注 37℃ K-H 液 60 min; 低浓度右美托咪定组(L 组)灌注含 25 ng/ml 右美托咪定的 K-H 液 60 min; 高浓度右美托咪定组(H 组)灌注含 50 ng/ml 右美托咪定的 K-H 液 60 min。记录平衡灌注 15 min(T_0)、继续灌注 15 min(T_1)、30 min(T_2)、60 min(T_3) 时左心室前壁 3 层心肌单相动作电位振幅、0 期最大去极化速率(V_{max}), 计算单相动作电位复极 50% 和 90% 的时程($MAPD_{50}$ 和 $MAPD_{90}$), 记录早期后除极、延迟后除极及心律失常的发生情况。**结果** 心肌在不同时间点的 MAPA 及 V_{max} 的比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。在 $T_1 \sim T_3$, H 组的 $MAPD_{50}$ 及 $MAPD_{90}$ 较 C 组和 L 组延长($P < 0.05$); 与 T_0 比较, $T_1 \sim T_3$ 时 H 组 $MAPD_{50}$ 、 $MAPD_{90}$ 明显延长($P < 0.05$); 在各个时间点, L 组与 C 组的 $MAPD_{50}$ 和 $MAPD_{90}$ 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 高浓度右美托咪定可以延长 $MAPD_{50}$ 和 $MAPD_{90}$, 这可能是其增加心律失常发生风险的机制。

【关键词】 右美托咪定; 单相动作电位; 离体心脏; 兔; 心室肌

【中图分类号】 R 614.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2016)08-1058-05

DOI: 10. 11675/j. issn. 0253-4304. 2016. 08. 02

Effect of dexmedetomidine on ventricular monophasic action potentials in isolated heart of rabbit

LONG Juan¹, GAO Hong^{1,2}, LIU Yan-qiu^{1,2}, DING Hua^{1,3}, LI Hui¹, ZHANG Kai-qiang¹, ZHONG Yi^{1,2}

(1 School of Anesthesiology, 2 Department of Anesthesiology, the Affiliated Hospital, Guizhou Medical University, Guizhou 550004, China;

3 Department of Urological Surgery, the People's Hospital of Guizhou Province, Guizhou Medical University, Guizhou 550004, China)

【Abstract】 Objective To explore the effect of dexmedetomidine on monophasic action potentials (MAP) of myocardium in isolated hearts of rabbit. **Methods** Langendorff isolated heart perfusion model was established in 18 adult New Zealand rabbits. The models were randomly divided into three groups after 15 minutes of perfusion with Krebs-Hensleit (K-H) solution with 6 hearts in each group. The normal control group (Group C) continued to be perfused with 37℃ K-H solution for 60 minutes. Low-concentration dexmedetomidine group (Group L) was perfused with K-H solution containing 25 ng/ml dexmedetomidine for 60 minutes. High-concentration dexmedetomidine group (Group H) was perfused with K-H solution containing 50 ng/ml K-H dexmedetomidine for 60 minutes. Monophasic action potential amplitude (MAPA) and maximal velocity of 0 phase (V_{max}) of three myocardial layers in left ventricular anterior wall were recorded at 15 minutes after perfusion (T_0), at 15 (T_1), 30 (T_2) and 60 minutes (T_3) after additional perfusion. Then 50% and 90% of monophasic action potential duration ($MAPD_{50}/MAPD_{90}$) were calculated. The incidences of early afterdepolarizations, delayed afterdepolarization and arrhythmia were also recorded. **Results** There were no statistical differences in myocardial MAPA or V_{max} among different time points ($P > 0.05$). At T_1 , T_2 and T_3 , $MAPD_{50}$ and $MAPD_{90}$ of Group H were longer than those of Group C or Group L ($P < 0.05$). In Group H, $MAPD_{50}$ and $MAPD_{90}$ at T_1 , T_2 and T_3 were significantly longer than those at T_0 ($P < 0.05$). At each time point, there were no statistical differences in $MAPD_{50}$ or $MAPD_{90}$ between Group L and Group C ($P > 0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine with higher concentration can prolong $MAPD_{50}$ and $MAPD_{90}$, which may be the mechanism of increased arrhythmias risk caused by dexmedetomidine.

【Key words】 Dexmedetomidine, Monophasic action potentials, Isolated heart, Rabbit, Myocardium

[▲]基金项目: 贵州省科技厅自然科学基金(黔科合 LG 字[2011]015 号)

作者简介: 龙娟(1989~), 女, 硕士, 住院医师, 研究方向: 麻醉与器官保护。

通信作者: 高鸿(1965~), 男, 硕士, 主任医师、教授, 研究方向: 麻醉与器官保护, E-mail: 2169617@qq.com。

右美托咪定是一种新型 α_2 肾上腺素能受体激动剂,具有良好的镇静、镇痛、抗交感神经作用,以及独特的无呼吸抑制作用^[1],是应用十分广泛的麻醉辅助药物之一。但是近年来频见文献报告其可以导致 QT 间期延长^[2],甚至引起心搏骤停^[3]。右美托咪定导致心律失常的机制目前仍未完全明确。大多数学者认为这是右美托咪定的抗交感神经作用所致^[4-5],但是有研究表明当右美托咪定血药浓度大于 1.9 ng/ml 时,血浆中儿茶酚胺浓度趋于稳定,不再呈现随右美托咪定的剂量增大而增加趋势^[6]。因此,我们推测右美托咪定可能直接抑制心肌动作电位时程,从而导致心律失常的发生。本研究观察右美托咪定对离体兔心室肌单相动作电位的影响,以此探讨右美托咪定引起心律失常的心脏电生理机制。

1 材料与方 法

1.1 动物及分组 成年健康新西兰大白兔 18 只,4~6 个月龄,雌雄不限,体重 2.0~2.5 kg,由贵州医科大学动物实验中心提供,动物许可证号 SCXK(黔)2012-0001。成功制备 Langendorff 离体心脏灌注模型后,采用随机数字表法将动物分为正常对照组(C 组)、低浓度右美托咪定组(L 组)和高浓度右美托咪定组(H 组),每组 6 只。

1.2 实验方法 给予大白兔耳缘静脉注射肝素 300 U/kg、戊巴比妥钠 30 mg/kg,麻醉生效后,迅速开胸取心脏,置于 4℃ Krebs-Henseleit(K-H)液中修剪。K-H 液的成分:氯化钠 118 mmol/L、氯化钾 4.7 mmol/L、七水硫酸镁 1.2 mmol/L、硫酸氢钠 25 mmol/L、磷酸二氢钾 1.2 mmol/L、氯化钙 2.5 mmol/L、10 mmol/L 葡萄糖;配制方法:分别称取相对应质量的各种分析纯溶解于 1 000 ml 蒸馏水,一边溶解一边搅拌,以不出现沉淀为宜;使用 2 mol/L 盐酸将配置好的灌流液 pH 值调至 7.35~7.45;最后将调配好的 K-H 液用滤纸过滤后备用,现配现用。显露主动脉并插管,连接 Langendorff 装置(上海奥尔科特生物科技有限公司,ZS-GL1056159),用 95% 氧气及 5% 二氧化碳混合气体平衡的 K-H 液于 37℃ 下进行非循环式逆行灌注,灌注压为 8.82 kPa。心脏复跳后在左心室前壁立即置入自制的兔 3 层心室肌单相动作电位(monophasic action potential,MAP)复合电极,内膜层电极靠近内膜层,外膜层电极置于心脏表面,内膜层、中层心肌记录电极间距为 2 mm,参考电极固定于主动脉根部。采用 BL-420F 生物机能实验系统(成都泰盟软件有限公司)同步记录左心室前壁外膜层(epicardium, Epi)、中层(mid-layer myocardium, Mid)、内膜层(endocardium, Endo)心肌 MAP,时间常数为 0.1 s,滤波常数为 450 Hz,增益为 1 000。3 组均先采用 37℃ K-H 液平衡灌注 15 min 后,

L 组继续灌注含 25 ng/ml 右美托咪定(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:14070232)的 K-H 液 60 min, H 组灌注含 50 ng/ml 右美托咪定的 K-H 液 60 min。通过恒温槽及热交换器控制 K-H 液温度为 37℃。

1.3 观察指标 分别于平衡灌注 15 min(T_0)、继续灌注 15 min(T_1)、30 min(T_2)和 60 min(T_3)时记录 HR 和 3 层心肌 MAP,3 层心室肌每个时间点连续测定 5 个 MAP 的数值,取其平均值并计算左心室 3 层心室肌单相动作电位振幅(monophasic action potential amplitude, MAPA)、0 期最大去极化速率(maximal velocity, V_{max})以及复极 50%、90% 的单相动作电位时程(monophasic action potential duration, MAPD),分别表示为 $MAPD_{50}$ 和 $MAPD_{90}$ 。记录早期后除极、延迟后除极及心律失常的发生情况。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较用 Bonferroni 法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 早期后除极、延迟后除极及心律失常的发生情况 18 只大白兔离体心脏模型全部制备成功,3 组离体心脏模型在实验过程中均无早期后除极、延迟后除极以及心律失常发生。

2.2 3 组离体心脏单相动作电位波形一般情况 图 1 为随机选取的实验过程中 3 组大白兔 3 层心室 MAP 波形图。3 组大白兔单相动作电位波形均为正常波形,因整个实验过程中并未观察到早期后除极、延迟后除极以及心律失常的发生,故并未在复极 3 相观察到拖尾形、平台形和凸起形反映早期后除极的变化,也未观察到反映延迟后除极的复极 4 相提前去极化表现。与 C 组及 L 组比较, H 组动作电位时程明显延长,而 C 组及 L 组动作电位时程差异并不明显。

2.3 3 组 3 层心肌 MAPA 的变化 心肌在不同时间点的 MAPA 的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.4 3 组 3 层心肌 V_{max} 的变化 心肌在不同时间点的 V_{max} 的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.5 3 组 3 层心肌 $MAPD_{50}$ 及 $MAPD_{90}$ 的变化 与 T_0 时比较, $T_1 \sim T_3$ 时 H 组 $MAPD_{50}$ 及 $MAPD_{90}$ 明显延长($P < 0.05$)。在 $T_1 \sim T_3$, H 组的 $MAPD_{50}$ 及 $MAPD_{90}$ 较 C 组和 L 组延长($P < 0.05$);在各个时间点, L 组与 C 组的 $MAPD_{50}$ 和 $MAPD_{90}$ 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3 及表 4。

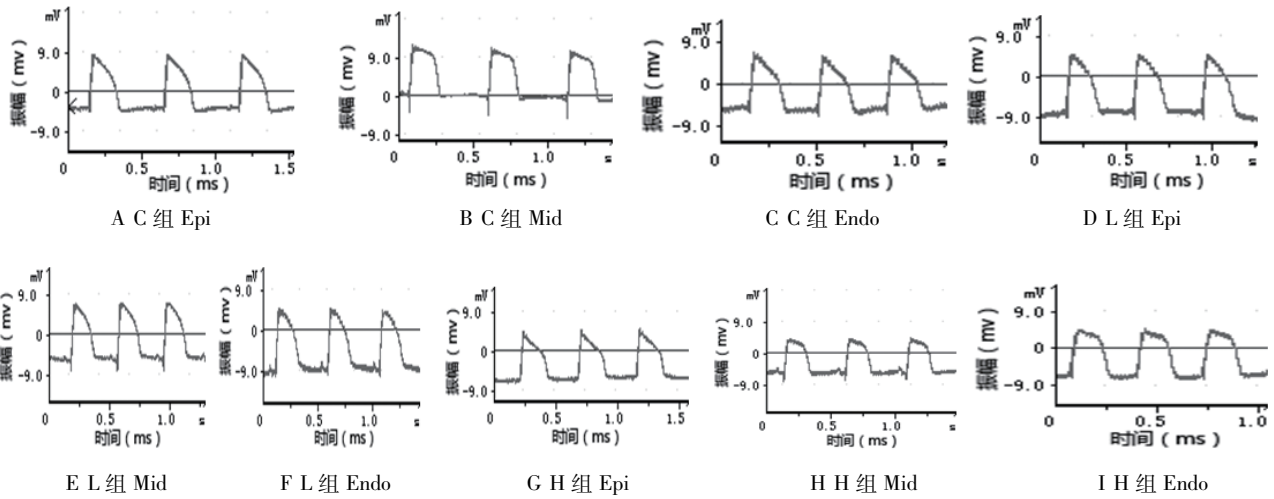


图1 各组3层心肌MAP波形的变化

表1 3组间3层心肌在不同时间的MAPA比较($\bar{x} \pm s, \text{mV}$)

心肌层	组别	n	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	F值	P值
Epi	C组	6	11.031 ± 3.24	11.466 ± 2.144	11.800 ± 2.570	11.902 ± 1.856	0.147	0.930
	L组	6	10.376 ± 4.524	11.272 ± 3.069	11.653 ± 2.985	11.015 ± 2.963	0.145	0.931
	H组	6	9.635 ± 2.649	10.501 ± 2.062	9.320 ± 3.160	9.945 ± 1.401	0.262	0.582
	F值		0.231	0.256	1.365	1.217		
P值		0.797	0.777	0.285	0.324			
Mid	C组	6	13.163 ± 2.772	12.550 ± 3.324	10.006 ± 0.859	10.252 ± 1.239	2.998	0.055
	L组	6	12.272 ± 1.860	13.691 ± 2.584	9.881 ± 3.205	11.360 ± 3.135	2.030	0.142
	H组	6	9.911 ± 2.651	10.460 ± 2.547	9.135 ± 2.589	9.031 ± 2.489	0.375	0.772
	F值		2.416	2.046	2.416	1.390		
P值		0.123	0.164	0.123	0.279			
Endo	C组	6	13.496 ± 2.264	12.711 ± 4.441	15.290 ± 6.054	10.371 ± 2.686	1.452	0.258
	L组	6	14.595 ± 3.433	15.192 ± 5.293	13.899 ± 4.823	11.051 ± 3.324	0.483	0.698
	H组	6	11.913 ± 2.276	10.263 ± 4.431	11.777 ± 4.092	10.721 ± 2.004	0.507	0.687
	F值		1.479	2.089	0.735	0.093		
P值		0.259	0.158	0.496	0.912			

表2 3组间3层心肌在不同时间点的V_{max}比较($\bar{x} \pm s, \text{mV/ms}$)

心肌层	组别	n	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	F值	P值
Epi	C组	6	3.919 ± 0.396	3.941 ± 0.497	3.901 ± 0.436	3.367 ± 0.475	2.096	0.133
	L组	6	3.937 ± 0.551	3.967 ± 0.607	3.587 ± 0.466	3.825 ± 0.765	0.483	0.698
	H组	6	4.152 ± 0.614	3.770 ± 0.226	3.475 ± 0.356	3.567 ± 0.893	1.677	0.204
	F值		0.362	0.309	1.049	2.096		
P值		0.702	0.739	0.375	0.133			
Mid	C组	6	4.051 ± 0.362	3.763 ± 0.547	3.601 ± 0.535	3.389 ± 0.407	2.119	0.130
	L组	6	3.883 ± 0.447	3.854 ± 0.353	3.599 ± 0.340	3.732 ± 0.471	0.632	0.603
	H组	6	3.968 ± 0.307	4.031 ± 0.555	3.919 ± 0.283	3.944 ± 0.279	0.099	0.960
	F值		0.300	0.452	1.269	3.035		
P值		0.745	0.645	0.310	0.078			
Endo	C组	6	3.982 ± 0.397	3.677 ± 0.248	3.890 ± 0.511	3.897 ± 0.867	0.328	0.805
	L组	6	4.095 ± 0.403	3.884 ± 0.315	4.097 ± 0.400	3.771 ± 0.535	0.890	0.463
	H组	6	3.696 ± 0.611	3.837 ± 0.164	4.177 ± 0.329	3.923 ± 0.245	1.720	0.195
	F值		1.096	1.126	0.745	0.109		
P值		0.360	0.350	0.491	0.897			

表3 3组间3层心肌在不同时间点的MAPD₅₀比较($\bar{x} \pm s, ms$)

心肌层	组别	n	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	F值	P值
Epi	C组	6	114.033 ± 10.386	114.617 ± 9.571	114.430 ± 9.530	113.810 ± 9.100	0.009	0.999
	L组	6	115.867 ± 8.772	125.744 ± 9.475	123.956 ± 23.474	123.627 ± 15.780	0.478	0.701
	H组	6	120.761 ± 8.799	147.744 ± 9.108 ^{abc}	151.572 ± 8.437 ^{abc}	154.494 ± 9.916 ^{abc}	17.483	<0.001
F值			0.830	19.350	9.395	18.863		
P值			0.455	<0.001	0.002	<0.001		
Mid	C组	6	125.880 ± 4.157	128.600 ± 4.876	126.967 ± 6.147	127.033 ± 5.277	0.282	0.838
	L组	6	124.061 ± 5.253	130.017 ± 6.649	119.922 ± 8.576	124.383 ± 9.330	1.775	0.184
	H组	6	126.756 ± 7.011	157.778 ± 13.065 ^{abc}	161.628 ± 14.451 ^{abc}	166.056 ± 13.776 ^{abc}	12.707	<0.001
F值			0.437	20.412	28.020	37.164		
P值			0.654	<0.001	<0.001	<0.001		
Endo	C组	6	115.787 ± 8.434	112.777 ± 10.951	112.302 ± 9.941	112.798 ± 7.430	0.177	0.910
	L组	6	114.528 ± 5.747	118.156 ± 9.121	115.422 ± 9.308	120.103 ± 10.379	0.504	0.684
	H组	6	123.100 ± 8.921	153.020 ± 15.433 ^{abc}	151.317 ± 6.281 ^{abc}	152.069 ± 13.396 ^{abc}	9.446	<0.001
F值			2.098	19.496	37.613	22.935		
P值			0.157	<0.001	<0.001	<0.001		

注:H组中,与T₀时比较,a P<0.05;在相同时间点,与C组比较,b P<0.05;在相同时间点,与L组比较,c P<0.05。

表4 3组间3层心肌在不同时间点的MAPD₉₀比较($\bar{x} \pm s, ms$)

心肌层	组别	n	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	F值	P值
Epi	C组	6	159.000 ± 14.389	160.086 ± 14.389	159.921 ± 14.623	159.884 ± 15.294	0.007	0.999
	L组	6	153.889 ± 8.060	166.450 ± 15.211	161.633 ± 14.169	169.344 ± 16.267	1.393	0.274
	H组	6	162.994 ± 6.867	197.539 ± 7.927 ^{abc}	204.728 ± 10.010 ^{abc}	214.050 ± 20.082 ^{abc}	19.805	<0.001
F值			1.175	15.054	22.512	16.489		
P值			0.336	<0.001	<0.001	<0.001		
Mid	C组	6	155.621 ± 21.271	156.718 ± 20.533	156.078 ± 19.988	156.889 ± 21.082	0.006	0.999
	L组	6	153.250 ± 8.245	17.1785 ± 12.071	173.383 ± 21.125	173.200 ± 22.424	2.221	0.117
	H组	6	167.461 ± 9.825	210.183 ± 18.143 ^{abc}	214.061 ± 18.985 ^{abc}	216.656 ± 18.321 ^{abc}	11.554	<0.001
F值			1.691	14.670	13.222	13.074		
P值			0.218	<0.001	<0.001	0.001		
Endo	C组	6	154.361 ± 23.059	154.784 ± 21.529	154.271 ± 20.529	154.473 ± 17.780	0.001	1.000
	L组	6	148.801 ± 8.869	159.072 ± 3.590	158.267 ± 11.322	162.167 ± 14.724	1.827	0.175
	H组	6	167.143 ± 9.445	209.333 ± 21.407 ^{abc}	206.078 ± 33.208 ^{abc}	206.456 ± 11.477 ^{abc}	5.448	0.006
F值			2.275	17.921	8.963	21.319		
P值			0.137	<0.001	0.003	<0.001		

注:与T₀时比较,a P<0.01;与C组比较,b P<0.01;与L组比较,c P<0.05。

3 讨论

QT间期是指QRS波群Q波的起点至T波恢复到基线时结束点的间距,代表心室肌细胞从开始兴奋去极化到复极化结束恢复至静息状态的时间^[7]。QT间期延长可以诱发恶性室性心律失常,特别是尖端扭转型室性心动过速,从而易于发生室颤和猝死^[8]。离体心脏标本动作电位参数的测定可以用于药物引起心脏QT间期延长的非临床安全性评价^[9]。记录同一跨室壁3层心肌具有可排除区域异质性干扰的优势,保证实验过程中的MAP位于同一跨室壁横断面,同步记录3层心室肌MAP将时间误差降至最低。因此,本研究方法可以良好地了解右美托咪定作用于心室肌细胞的除极过程与复极过程,即能够判断右美托咪定是否可以直接作用于心室肌而产生抑制作用。

本研究结果显示,心肌在不同时间点的MAPA及Vmax的比较,差异无统计学意义(P>0.05),提示无论L组还是H组,右美托咪定对3层心肌MAPA和Vmax的影响无差异。MAPA与Vmax主要反映的是动作电位

去极化0期,这一时期主要是由于快钠通道开放使Na⁺内流所致,MAPA、Vmax的大小主要取决于快钠通道的功能。这表明右美托咪定不影响心室肌0期去极化活动。

此外,在各个时间点,L组与C组的MAPD₅₀和MAPD₉₀比较,差异无统计学意义(P>0.05),但在T₁~T₃,H组的MAPD₅₀及MAPD₉₀较C组和L组延长(P<0.05),提示右美托咪定能显著延长H组3层心的肌MAPD₅₀和MAPD₉₀,即延长心室复极时程,表明高浓度右美托咪定可以延长心室肌动作电位复极时程。Poelzing等^[10]研究发现,心力衰竭时心室肌上缝隙连接蛋白43(connexin 43,Cx43)表达减少,Cx43表达下调后将导致心肌细胞间失偶联,这与动作电位时程延长有关。Cx43位于心肌细胞闰盘处,介导相邻心肌细胞间电信号和化学信号传递,保证心肌工作细胞正常的电偶联和化学偶联,一旦表达异常将导致心肌细胞间失偶联而发生心律失常。因此,右美托咪定可能通过下调心室肌Cx43,从而延长心室肌动作电位时程,易于诱发心律失常,其对心室肌的电生理特性的影响是否与下调Cx43有关有待于我们下一步研究。

(下转第1071页)

例不同,在美国和欧洲占14.8%,东南亚地区、智利、俄罗斯仅占3.7%^[10]。本研究终止使用取出者3例(术后10个月取出),其原因为经期延长1例,闭经2例,续用率92.1%(35/38)。随着使用时间延长,续用率也有可能改变。

本文结果显示,上述3种人工流产后避孕方法均获得较高的避孕效果,人工流产后1个月、3个月、6个月、12个月时3组不良反应总发生率比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),其中1个月时依托孕烯组不良反应最低,宫内节育器组最高;3个月时,优思明组最低,宫内节育器组亦最高;6个月时,优思明组最低,依托孕烯组最高;12个月时,依托孕烯组最低,优思明组最高。

总之,人工流产后口服优思明的避孕方法可显著改善妇女术后情况有助于机体功能的恢复;放置宫内节育器的避孕方法更适用于已生育并且短期内无生育要求的妇女;而皮下埋植剂为不适合或不愿用其他避孕方式、或本身存在明显痛经的女性提供了一个良好的选择。3种方法观察期内副作用较少,而且方法简单易行,可接受性强,具有避孕可逆性,可通过有效的咨询及指导,让需避孕妇女按需选择。另外通过宣教使人工流产妇女认识到流产后避孕的重要性及注意事项对提高治疗依从性有很大帮助。

参 考 文 献

[1] 中华医学会计划生育学分会. 人工流产后计划生育服务指南[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2012, 19(20): 16-18.

[2] 中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组. 异常子宫出血诊断与治疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(11): 801-806.

[3] 范光升. 早期妊娠流产后避孕[J]. 中国计划生育学杂志, 2011, 19(6): 382-384.

[4] 程怡民, 李颖, 郭欣, 等. 中国重复流产状况和规范化流产后服务的必要性[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2004, 20(9): 571-573.

[5] 范光升. 流产与流产后避孕指导[J]. 中国社区医师, 2008, 24(3): 8-9.

[6] 宋淑珍. 人工流产后即时口服短效避孕药临床观察[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 13(11): 95-96.

[7] 钱金凤, 黄紫蓉. 人工流产后立刻放置宫内节育器[J]. 实用妇产科杂志, 2007, 23(7): 396-397.

[8] 徐克惠, 李宁秀, 王峥, 等. 皮下埋植避孕法在四川省农村的使用效果、满意度及其影响因素调查[J]. 华西医科大学学报, 1999, 30(1): 54-55.

[9] 张鹭华. 皮下埋植避孕缓释载体药物的生物学特性及其并发症[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(12): 2357-2360.

[10] Darney P, Patel A, Rosen K, et al. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials[J]. Fertil Steril, 2009, 91(5): 1646-1653.

(收稿日期: 2016-03-18 修回日期: 2016-06-20)

(上接第1061页)

参 考 文 献

[1] Kim NY, Kim SY, Yoon HJ, et al. Effect of dexmedetomidine on sevoflurane requirements and emergence agitation in children undergoing ambulatory surgery [J]. Yonsei Med J, 2014, 55(1): 209-215.

[2] Zhang X, Schmidt U, Wain JC, et al. Bradycardia leading to asystole during dexmedetomidine infusion in an 18 year-old double-lung transplant recipient [J]. J Clin Anesth, 2010, 22(1): 45-49.

[3] Char D, Drover DR, Motonaga KS, et al. The effects of ketamine on dexmedetomidine-induced electrophysiologic changes in children [J]. Paediatr Anaesth, 2013, 23(10): 898-905.

[4] Sichrovsky TC, Mittal S, Steinberg JS. Dexmedetomidine sedation leading to refractory cardiogenic shock [J]. Anesth Analg, 2008, 106(6): 1784-1786.

[5] Bharati S, Pal A, Biswas C, et al. Incidence of cardiac arrest increases with the indiscriminate use of dexmedetomidine: a case series and review of published case reports [J]. Acta Anaesthesiol Taiwan, 2011, 49(4): 165-167.

[6] Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans [J]. Anesthesiology, 2000, 93(2): 382-394.

[7] Kim JG, Sung DJ, Kim HJ, et al. Impaired inactivation of L-type Ca^{2+} current as a potential mechanism for variable arrhythmogenic liability of HERG K^{+} channel blocking drugs [J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0149198.

[8] Cubeddu LX. Drug-induced inhibition and trafficking disruption of ion channels: pathogenesis of QT abnormalities and drug-induced fatal arrhythmias [J]. Curr Cardiol Rev, 2016, 12(2): 141-154.

[9] Wang Y, Chen MS, Liu HC, et al. The relationship between frequency dependence of action potential duration and the expression of TRPC3 in rabbit ventricular myocardium [J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 33(3): 646-656.

[10] Poelzing S, Rosenbaum DS. Altered connexin43 expression produces arrhythmia substrate in heart failure [J]. Am J Heart Circ Physiol, 2004, 287(4): H1762-H1770.

(收稿日期: 2016-03-05 修回日期: 2016-06-02)