

围术期去甲肾上腺素防治麻醉诱导后低血压的研究进展

孙怡琳¹, 罗 涛^{2*}

(1.汕头大学医学院, 广东省汕头市, 515041;

2.北京大学深圳医院麻醉科, 广东省深圳市, 518036;

*通讯作者, 496855048@qq.com)

摘 要: 外科手术期间麻醉诱导后常常出现血压的明显下降, 我们称为麻醉诱导后低血压 (Post-Induction Hypotension, PIH)。手术期间严重的低血压或低血压持续时间较长易引起重要脏器 (如心、脑、肾) 灌注不足, 增加围手术期心肌缺血、急性肾损伤、术后认知功能障碍等并发症的风险, 导致住院时间延长, 严重影响患者的预后。围术期血压的管理一直是临床麻醉工作中的关注重点, 而去甲肾上腺素作为常用的血管活性药, 近年来已被广泛应用于外周静脉输注、以预防或治疗麻醉诱导后低血压的发生。现总结去甲肾上腺素防止椎管内麻醉和全身麻醉后诱导后低血压的最新研究进展, 以期帮助读者临床实践并为进一步科研提供相关思路。

关键词: 去甲肾上腺素; 麻醉后低血压; 外周静脉输注; 椎管内麻醉; 全身麻醉

引言

在临床麻醉工作中, 麻醉医生们发现外科手术期间、特别是麻醉诱导后常常出现血压的明显下降, 我们称为麻醉诱导后低血压 (Post-Induction Hypotension, PIH)。PIH 一般认为是在麻醉诱导后至手术开始切皮前的期间发生的低血压。手术中低血压的定义较广泛, 最常用的诊断标准是手术中收缩压 $<90\text{mmHg}$ 或平均动脉压 $<60\text{mmHg}$, 或定义为收缩压或平均动脉压较基线血压降低大于 20%。然而基线血压值的测定方法暂无统一的测量标准, 故临床上仍常用收缩压 $>90\text{mmHg}$ 或平均动脉压 $>60\text{mmHg}$ 为手术麻醉中的血压控制目标[1], 同时根据患者术前的血压情况, 个体化地制定血压管理策略。

引起麻醉诱导后血压的下降的因素有很多, 如患者术前并存的心脑血管等疾病 (如高血压、冠心病等), 麻醉药物引起的血管阻力下降、心肌抑制或心动过缓, 手术前的禁饮禁食或肠道准备导致的血容量不足, 手术中特殊的体位 (如俯卧位、剖宫产术中的仰卧位等), 麻醉诱导后缺乏手术刺激, 机械通气使胸腔内正压增加、回心血量减少等等。

近年多项观察性研究发现术中平均动脉压 $<60\text{--}70\text{mmHg}$ 或收缩压 $<90\text{--}100\text{mmHg}$ 与急性肾损伤[2-6]、心肌损伤[3]、心肌梗死[4,7,8]和死亡[4]有关, 并证实了低血压与这些术后不良事件(包括心肌梗死、急性肾损伤、中风和死亡)之间的显著关联。两项大型随机对照试验也表明通过干预措施限制低血压可以降低手术后并发症的发生风险[9,10]。低血压的严重程度和持续时间都会导致器官损伤, 其危害主要发生在短暂的极低动脉压期间, 尤其对于 ASA 3-4 级的高危患者。而低收缩压和低平均动脉压对器官功能的损伤作用无明显差异。因此临床上常建议高危患者术中应维持平均动脉压在 $\geq 60\text{mmHg}$ 。

1 去甲肾上腺素的药理作用, 优势, 外周静脉输注

围术期血压管理一直是临床麻醉工作中的关注重点, 低血压的预防与治疗更是重中之重。在麻醉诱导后预防性使用肾上腺素能 α 受体激动药可维持患者适度的外周血管张力、稳定血流动力学, 同时避免诱导后低血压的发生、大量输液引起的容量超负荷, 既保证器官的灌注, 又降低术后心肺并发症的风险。

临床上目前常用的升压药有去氧肾上腺素、去甲肾上腺素、麻黄碱等。强 α_1 肾上腺素激动剂去氧肾上腺素（又称苯肾上腺素）在收缩血管、升高动脉血压的同时引起反射性心动过缓，从而降低心输出量、减少器官灌注。去甲肾上腺素（Norepinephrine, NE）是强 α_1 和弱 β_1 肾上腺素激动剂，具有同样的缩血管、升压作用，且 β 肾上腺素能受体激动作用可抵消 α 肾上腺素能受体刺激时发生的反射性心率减慢、心输出量降低，从而改善器官灌注。而麻黄碱是肾上腺素能 α_1 、 β_1 、 β_2 受体激动药，升高动脉血压的同时增加心率和心肌收缩力，显著增加心肌耗氧。且麻黄碱反复使用易出现快速耐受，不能用于持续输注。显然，与麻黄碱、去氧肾上腺素相比，根据药理学作用机制去甲肾上腺素在围手术期用于纠正低血压、维持血流动力学平稳方面具有明显的优势。

过往的观点认为去甲肾上腺素只能经颈内静脉、股静脉等大血管输注，以避免外周血管输注时药物外渗、外周血管强烈收缩引起输注区域局部的缺血、皮肤坏死等不良反应。然而近几年多项大样本的回顾性或观察性研究中，来自北欧的大量回顾性数据表明在全身麻醉治疗低血压时外周静脉输注浓度为 20ug/mL 的去甲肾上腺素在 14385 例患者中仅有 5 例（5/14385=0.035%）患者出现药物外渗、且没有相关并发症需要手术或医疗干预，估算药物外渗率很低（每 10000 例患者中有 1-8 例）[11]。而在一个纳入了 12 项研究的回顾性分析中临床上实际观察发现的外周输注去甲肾上腺素相关的并发症的发生率小于 12%，特别是当去甲肾上腺素的输注剂量小于 0.13ug/kg.min，药物浓度低于 22.3ug/mL 时其药物外渗等并发症发生率小于 2%。主要并发症为药物外渗，外渗后可通过局部热敷、皮下酚妥拉明或特布他林、或外用硝酸甘油治疗，所有药物外渗均无静脉穿刺处组织坏死的发生[12]。

同样的，2024 年一项前瞻性观察研究在 ICU 接受外周静脉输注去甲肾上腺素的 635 名患者中，观察到每位患者避免中心静脉穿刺置管天数的中位数为 1 天/患者，且 51.6% 的患者不需中心静脉穿刺置管输注去甲肾上腺素，提示外周静脉输注去甲肾上腺素可减少中心静脉操作的需求及相应风险、节约患者的住院费用。该观察中去甲肾上腺素外渗的发生率为 5.5%，大多数外渗没有或只有轻微的组织损伤，且没有患者需要手术干预治疗[13]。

而在一项多中心、开放性、集群随机、可行性研究[14]中，3626 名行非心脏手术、全身麻醉的患者随机分到去甲肾上腺素 NE 组和去氧肾上腺素 PE 组并接受该组的升压药物治疗。两组均未发生药物外渗。以上研究结果都为我们临床上使用外周静脉输注低浓度去甲肾上腺素的安全性提供了有力的证据。

2 去甲肾上腺素在临床中的应用研究

近年来关于去甲肾上腺素预防或治疗麻醉诱导后低血压的相关临床研究越来越多。现总结去甲肾上腺素防治麻醉手术期间低血压的最新研究进展，综述如下。

2.1 去甲肾上腺素在椎管内麻醉中的研究

近几年有很多比较去甲肾上腺素和去氧肾上腺素等其他常用的升压药物在椎管内麻醉的剖宫产手术中对低血压的治疗效果或新生儿结局的相关研究。

2020 年 Singh 等的 Bayesian 网络 Meta 分析比较常用的升压药去甲肾上腺素、去氧肾上腺素、间羟胺、美芬丁胺、麻黄碱在椎管内麻醉下剖宫产术中预防和治疗低血压的效果[15]。因脐动脉的碱剩余值 BE 能反映胎儿显著缺氧、无氧代谢以及非挥发性酸积累的影响，即酸中毒的代谢成分，且不受生理代偿机制的缓解，故以脐动脉 BE 值为主要结局指标，发现去甲肾上腺素和间羟胺对胎儿的酸碱状态产生不良影响的可能性最小，考虑是由于上述药物的 β -肾上腺素能受体激动作用能够更好地维持产妇的心输出量。而去氧肾上腺素对脐动脉产生不良影响的可能性较高。麻黄碱因其对胎儿代谢的直接影响、对脐动脉产生不良影响的可能性最高。作者认为理想的血管活性药物除了具有 α -肾上腺素受体激动作用外，还需有少量的 β -肾上腺素受体激动作用。

2020 年 Warwick D 等发现在 668 例行椎管内麻醉的择期或急诊剖宫产术中随机使用去甲肾上腺素 6ug/ml 或去氧肾上腺素 100ug/ml（两者等效）预防或治疗低血压，发现去甲肾上腺素组和去氧肾上腺素组之间的低血压发生率没有差异，去甲肾上腺素组的心动过缓发生率（83/325；26%）远低于去氧肾上腺素组（137/329；42%）。通过主要结局脐动脉 pH 值（以较小的 pH 值 0.01 为非劣效性界值）评估新生儿结局去甲肾上腺素是不劣于苯

肾上腺素，未发现去甲肾上腺素对胎儿结局有不利影响。亚组分析中在择期手术中去甲肾上腺素的非劣效性进一步得到确认[16]。

去甲肾上腺素用于防治剖宫产术中孕产妇低血压是有效且安全的，即使在高危孕产妇中，Lei G 等在行剖宫产术的先兆子痫患者治疗椎管内麻醉后低血压的随机对照研究中[17]，预防性持续输注 0.05ug/kg.min 去甲肾上腺素（NE）与 0.625ug/kg.min 去氧肾上腺素（PE）相比，两组低血压的发生率相当（NE 组 15.9%，PE 14.5%），但心动过缓的发生率 PE 组明显高于 NE 组（24.6% vs 7.3%， $P=0.005$ ）且 HR 随输注时间逐渐下降。而恶心、呕吐不良反应、新生儿结局、Apgar 评分在两组之间没有明显差异。而在双胞胎妊娠的初产妇中，Du 等[18]以母体血流动力学指标 SBP、HR、CO、SVR 比较去甲肾上腺素和去氧肾上腺素预防椎管内麻醉后产妇低血压的效果，除了心动过缓的发生率有明显差异（去甲肾上腺素组 24.2%，去氧肾上腺素组 69%， $P<0.001$ ），两组在母体低血压的发生、维持母体 CO 和其他血流动力学指标方面具有相似的功效，胎儿结局也相似。

以上多项 RCT 研究已证明了去甲肾上腺素在防治孕产妇麻醉后低血压的有效性和安全性，与过往常用的升压药去氧肾上腺素相比，窦性心动过缓的发生率也更低，对于是否增加母体心输出量 CO 目前暂无统一的结论，以胎儿脐带血 pH、碱剩余值 BE、Apgar 评分评价胎儿结局，去甲肾上腺素并不劣于去氧肾上腺素。

这些研究中关于去甲肾上腺素防治椎管内麻醉后低血压的输注方式、剂量各不相同，直至 2023 年 Lei Guo 等[19]通过序贯试验得出去甲肾上腺素预防低血压的 ED90 有效剂量是 8ug，且与去氧肾上腺素的 ED90 有效剂量 90ug 相比，前者心动过缓的发生率更低（2.5% vs 20%， $P=0.034$ ），其余结局指标术后恶心呕吐、高血压、脐动脉血气值、Apgar 评分两组之间无明显差异。而持续静脉输注去甲肾上腺素防治低血压的有效剂量，仅有 Feng Fu 等[20]通过随机分成 4 个去甲肾上腺素剂量组，分别为 0.025ug/kg.min、0.05 ug/kg.min、0.075 ug/kg.min、0.10 ug/kg.min，以剂量-反应曲线计算出剖宫产椎管内麻醉后预防低血压的 ED50 有效剂量是 0.029ug/kg.min，ED90 有效剂量是 0.08ug/kg.min，且各组间心动过缓、恶心呕吐和寒战的发生率、新生儿结局均无明显差异，脐动脉 pH 值均未 <7.2 。这为临床产科麻醉中去甲肾上腺素的输注、起始剂量提供了指导作用。

2.2 去甲肾上腺素在全身麻醉期间的应用

在全麻期间，由于麻醉药物对循环的抑制作用、血管张力的下降，常常引起血压的下降，特别是老年患者，故国内的指南[21,22]建议围术期麻醉管理实施目标导向液体管理（GDFT）策略联合预防性持续输注小剂量去甲肾上腺素（0.05-0.1ug/kg.min）应用于老年患者及行胸科手术患者，可稳定重要器官的灌注，避免液体过度输注，促进术后胃肠道功能恢复，有助于其术后快速康复。

2021 年 Fan Wu 等[23]的 RCT 研究指出持续输注去甲肾上腺素 0.06ug/kg.min 联合 GDFT 可降低脊柱手术老年患者伤口延迟愈合和伤口感染的发生率。另一项 RCT 研究发现在腹腔镜结直肠癌手术的老年患者中应用小剂量 0.05-0.1ug/kg.min 去甲肾上腺素联合 TEE 指导的 GDFT 可降低术后并发症（包括切口感染、切口裂开、肺部感染、非计划转入 ICU）发生率，特别是肺部感染的发生[24]。而在胸科手术患者中持续输注 <0.25 ug/kg.min 去甲肾上腺素联合 GDFT 可降低术后肺部并发症的发生[25]。

在全身麻醉中去甲肾上腺素的研究多是联合目标导向液体治疗，关注的也是液体治疗对手术术后并发症、患者预后的影响，而不是去甲肾上腺素在全麻手术中对低血压的治疗作用。而对于去甲肾上腺素全麻诱导后低血压的有效剂量目前暂无明确的标准。

需要注意的是，今年 Bernd Saugel 等[26]在一项大样本的回顾性研究中发现：在接受非心脏手术的患者中，术中低血压（MAP <65 mmHg）及术中去甲肾上腺素累积剂量与术后急性肾损伤独立相关，术中累计去甲肾上腺素剂量每增加 1ug/kg，术后急性肾损伤的发生风险增加 1.6%。尽管该研究无法确定这些相关性是否具有因果关系，作者仍建议在非心脏手术的成年人中需谨慎地避免深度低血压和长时间大剂量输注去甲肾上腺素。

3 小结

去甲肾上腺素作为临床上常用的升压药物，近年的研究表明去甲肾上腺素经外周静脉输注期间药物外渗的发生率低，且极少需要外科手术干预治疗，表明了外周静脉输注低浓度的去甲肾上腺素是安全的。而去甲肾

上腺素在椎管内麻醉和全麻诱导后低血压的预防治疗方面的有效性和优势已被多项研究证实,进一步扩大了去甲肾上腺素的临床应用。但对于去甲肾上腺素防治诱导后低血压的具体有效剂量、是否与术后急性肾损伤、心肌损伤等术后并发症相关等问题,仍需要我们进一步研究,从而指导我们在临床上更好地应用。

参考文献

- [1] LAURENCE WEINBERG, STEPHANIE YING LI, MALECK LOUIS, et al. Reported definitions of intraoperative hypotension in adults undergoing non-cardiac surgery under general anaesthesia: a review. *BMC anesthesiology* 2022 03 11; 22(1): 69 doi:10.1186/s12871-022-01605-9.
- [2] YONGZHONG TANG, CHAONAN ZHU, JIABIN LIU, et al. Association of Intraoperative Hypotension with Acute Kidney Injury after Noncardiac Surgery in Patients Younger than 60 Years Old. *Kidney & blood pressure research* 2019; 44(2): 211-221 doi:10.1159/000498990.
- [3] SANCHIT AHUJA, EDWARD J MASCHA, DONGSHENG YANG, et al. Associations of Intraoperative Radial Arterial Systolic, Diastolic, Mean, and Pulse Pressures with Myocardial and Acute Kidney Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology* 2020 02; 132(2): 291-306 doi:10.1097/ALN.0000000000003048.
- [4] ANNE GREGORY, WOLF H STAPELFELDT, ASHISH K KHANNA, et al. Intraoperative Hypotension Is Associated With Adverse Clinical Outcomes After Noncardiac Surgery. *Anesthesia and analgesia* 2021 06 01; 132(6): 1654-1665 doi:10.1213/ANE.0000000000005250.
- [5] MICHAEL R MATHIS, BHIKEN I NAIK, ROBERT E FREUNDLICH, et al. Preoperative Risk and the Association between Hypotension and Postoperative Acute Kidney Injury. *Anesthesiology* 2020 03; 132(3): 461-475 doi:10.1097/ALN.0000000000003063.
- [6] ANDREW D SHAW, ASHISH K KHANNA, NATHAN J SMISCHNEY, et al. Intraoperative hypotension is associated with persistent acute kidney disease after noncardiac surgery: a multicentre cohort study. *British journal of anaesthesia* 2022 07; 129(1): 13-21 doi:10.1016/j.bja.2022.03.027.
- [7] PAVEL S ROSHANOV, TEJ SHETH, EMMANUELLE DUCEPPE, et al. Relationship between Perioperative Hypotension and Perioperative Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease Undergoing Major Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2019 05; 130(5): 756-766 doi:10.1097/ALN.0000000000002654.
- [8] LINN HALLQVIST, FREDRIK GRANATH, MICHAEL FORED, et al. Intraoperative Hypotension and Myocardial Infarction Development Among High-Risk Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Nested Case-Control Study. *Anesthesia and analgesia* 2021 07 01; 133(1): 6-15 doi:10.1213/ANE.0000000000005391.
- [9] EMMANUEL FUTIER, JEAN-YVES LEFRANT, PIERRE-GREGOIRE GUINOT, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017 10 10; 318(14): 1346-1357 doi:10.1001/jama.2017.14172.
- [10] XIUJUAN WU, ZONGMING JIANG, JING YING, et al. Optimal blood pressure decreases acute kidney injury after gastrointestinal surgery in elderly hypertensive patients: A randomized study: Optimal blood pressure reduces acute kidney injury. *Journal of clinical anesthesia* 2017 Dec; 43: 77-83 doi:10.1016/j.jclinane.2017.09.004.
- [11] CARLO PANCARO, NIRAV SHAH, WIETZE PASMA, et al. Risk of Major Complications After Perioperative Norepinephrine Infusion Through Peripheral Intravenous Lines in a Multicenter Study. *Anesthesia and analgesia* 2020 10; 131(4): 1060-1065 doi:10.1213/ANE.0000000000004445.
- [12] J GARCÍA-URIBE, D LOPERA-JARAMILLO, J GUTIÉRREZ-VARGAS, et al. Adverse effects related with norepinephrine through short peripheral venous access: Scoping review. *Enfermería intensiva* 2023 Oct-Dec; 34(4): 218-226 doi:10.1016/j.enfie.2022.09.001.
- [13] JASON R YERKE, EDUARDO MIRELES-CABODEVILA, ALYSSA Y CHEN, et al. Peripheral Administration of Norepinephrine: A Prospective Observational Study. *Chest* 2024 Feb; 165(2): 348-355 doi:10.1016/j.chest.2023.08.019.
- [14] MATTHIEU LEGRAND, RISHI KOTHARI, NICHOLAS FONG, et al. Norepinephrine versus phenylephrine for treating hypotension during general anaesthesia in adult patients undergoing major noncardiac surgery: a multicentre, open-label, cluster-randomised, crossover, feasibility, and pilot trial. *British journal of anaesthesia* 2023 05; 130(5): 519-527 doi: 10.1016/j.bja.2023.02.004.

- [15] PREET M SINGH, NARINDER P SINGH, MATTHEW RESCHKE, et al. Vasopressor drugs for the prevention and treatment of hypotension during neuraxial anaesthesia for Caesarean delivery: a Bayesian network meta-analysis of fetal and maternal outcomes. *British journal of anaesthesia* 2020 Mar; 124(3): e95-e107 doi: 10.1016/j.bja.2019.09.045.
- [16] WARWICK D NGAN KEE, SHARA W Y LEE, FLORIA F NG, et al. Norepinephrine or phenylephrine during spinal anaesthesia for Caesarean delivery: a randomised double-blind pragmatic non-inferiority study of neonatal outcome. *British journal of anaesthesia* 2020 10; 125(4): 588-595 doi: 10.1016/j.bja.2020.05.057.
- [17] LEI GUO, RUI QIN, XIA REN, et al. Prophylactic norepinephrine or phenylephrine infusion for bradycardia and post-spinal anaesthesia hypotension in patients with preeclampsia during Caesarean delivery: a randomised controlled trial. *British journal of anaesthesia* 2022 05; 128(5): e305-e307 doi: 10.1016/j.bja.2022.01.027.
- [18] WEIJIA DU, YUJIE SONG, JIANG LI, et al. Comparison of Prophylactic Norepinephrine and Phenylephrine Infusions During Spinal Anaesthesia for Primary Caesarean Delivery in Twin Pregnancies: A Randomized Double-Blinded Clinical Study. *Drug design, development and therapy* 2022; 16: 789-798 doi: 10.2147/DDDT.S357507.
- [19] LEI GUO, XIANGZHAO XU, RUI QIN, et al. Prophylactic Norepinephrine and Phenylephrine Boluses to Prevent Postspinal Anesthesia Hypotension During Cesarean Section: A Randomized Sequential Allocation Dose-Finding Study. *Drug design, development and therapy* 2023; 17: 1547-1555 doi: 10.2147/DDDT.S406671.
- [20] FENG FU, FEI XIAO, WENDING CHEN, et al. A randomised double-blind dose-response study of weight-adjusted infusions of norepinephrine for preventing hypotension during combined spinal-epidural anaesthesia for Caesarean delivery. *British journal of anaesthesia* 2020 03; 124(3): e108-e114 doi: 10.1016/j.bja.2019.12.019.
- [21] 中华医学会麻醉学分会老年人麻醉与围术期管理学组, 国家老年疾病临床医学研究中心, 国家老年麻醉联盟. 中国老年患者围手术期麻醉管理指导意见 (2020 版) [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(31): 2404-2415. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200503-01406.
- [22] 中华医学会麻醉学分会老年人麻醉与围术期管理学组, 国家老年麻醉联盟 (NAGA), 国家老年疾病临床医学研究中心 (宣武医院). 中国成人患者围手术期液体治疗临床实践指南 (2025 版) [J]. *中华医学杂志*, 2025, 105(2): 128-154. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20241003-02245.
- [23] FAN WU, TAO LIANG, WEI XIAO, et al. Norepinephrine in Goal-Directed Fluid Therapy During General Anesthesia in Elderly Patients Undergoing Spinal Operation: Determining Effective Infusion Rate to Enhance Postoperative Functions. *Current genomics* 2021 Dec 31; 22(8): 620-629 doi: 10.2174/1389202922666211213104944.
- [24] 宣冬生, 郑立东. TEE 指导 GDFT 联合小剂量去甲肾上腺素用于老年腹腔镜结直肠癌手术的临床观察 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2019, 44(5): 585-589. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.05.006.
- [25] K B KAUFMANN, L STEIN, L BOGATYREVA, et al. Oesophageal Doppler guided goal-directed haemodynamic therapy in thoracic surgery - a single centre randomized parallel-arm trial. *British journal of anaesthesia* 2017 Jun 01; 118(6): 852-861 doi: 10.1093/bja/aew447.
- [26] BERND SAUGEL, MICHAEL SANDER, CHRISTIAN KATZER, et al. Association of intraoperative hypotension and cumulative norepinephrine dose with postoperative acute kidney injury in patients having noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis. *British journal of anaesthesia* 2025 Jan; 134(1): 54-62 doi: 10.1016/j.bja.2024.11.005.