

右美托咪定围术期应用的研究进展^Δ

陶广华*,李卫,刘文值(攀枝花学院附属医院麻醉科,四川攀枝花 617000)

中图分类号 R971⁺.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)05-0706-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.05.36

摘要 目的:了解右美托咪定围术期应用的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,对右美托咪定围术期应用的研究进行归纳和总结。结果与结论:右美托咪定通过抑制去甲肾上腺素的释放,减轻神经细胞炎症反应,从而减少创伤后应激障碍、术后谵妄及认知功能障碍的发生,对中枢神经系统具有保护作用;而对外周神经系统的保护效应可能通过超极化激活环核苷酸门控阳离子通道及降低Ih电流发挥作用。右美托咪定可能通过抑制机体炎症反应以降低自然杀伤细胞及T细胞的活性,对机体免疫功能产生影响。右美托咪定抑制炎症反应的机制可能与增强迷走神经的兴奋性和乙酰胆碱的释放,抑制高迁移率蛋白族1/核转录因子/Toll样受体信号通路的激活相关。右美托咪定对肺的保护作用与其抑制p38丝裂原活化蛋白激酶信号通路、上调水通道蛋白表达和抑制促炎因子和炎症介质释放相关。对组织器官缺血再灌注损伤的保护作用主要与右美托咪定抑制氧自由基介导的脂质过氧化反应有关。右美托咪定与麻醉药的相互作用主要表现为协同作用。

关键词 右美托咪定;围术期;镇静;镇痛;抗炎;氧化应激;组织器官功能保护

- (10):1558-1563.
- [23] Et T, Topal A, Erol A, *et al.* The effects of sugammadex on progesterone levels in pregnant rats[J]. *Balkan Med J*, 2015, 32(2): 203-207.
- [24] Mirakhur RK. Sugammadex in clinical practice[J]. *Anaesthesia*, 2009, 64(Suppl 1): 45-54.
- [25] Dahl V, Pendeville PE, Hollmann MW, *et al.* Safety and efficacy of sugammadex for the reversal of rocuronium: induced neuromuscular blockade in cardiac patients undergoing noncardiac surgery[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2009, 26(10): 874-884.
- [26] Kizilay D, Dal D, Saracoglu KT, *et al.* Comparison of neostigmine and sugammadex for hemodynamic parameters in cardiac patients undergoing noncardiac surgery[J]. *J Clin Anesth*, 2016, 28: 30-35.
- [27] Amapo R, Zornow MH, Cowan RM, *et al.* Use of sugammadex in patients with a history of pulmonary disease[J]. *J Clin Anesth*, 2012, 24(4): 289-297.
- [28] Fujita A, Ishibe N, Yoshihara T, *et al.* Rapid reversal of neuromuscular blockade by sugammadex after continuous infusion of rocuronium in patients with liver dysfunction undergoing hepatic surgery[J]. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 2014, 52(2): 54-58.
- [29] Cammu G, Van Vlem B, van den Heuvel M, *et al.* Dialysability of sugammadex and its complex with rocuronium in intensive care patients with severe renal impairment[J]. *Br J Anaesth*, 2012, 109(3): 382-390.
- [30] Staals LM, Snoeck MM, Driessen JJ, *et al.* Reduced clearance of rocuronium and sugammadex in patients with severe to end-stage renal failure: a pharmacokinetic study [J]. *Br J Anaesth*, 2010, 104(1): 31-39.
- [31] de Souza CM, Tardelli MA, Tedesco H, *et al.* Efficacy and safety of sugammadex in the reversal of deep neuromuscular blockade induced by rocuronium in patients with end-stage renal disease: a comparative prospective clinical trial[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2015, 32(10): 681-686.
- [32] Kip G, Turgut HC, Alkan M, *et al.* The effects of low and high doses of sugammadex on kidney tissue in streptozotocin: induced diabetic rats[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2015, 116(12): 746-750.
- [33] Vymazal T, Krecmerova M, Bicek V, *et al.* Feasibility of full and rapid neuromuscular blockade recovery with sugammadex in myasthenia gravis patients undergoing surgery: a series of 117 cases[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 11: 1593-1596.
- [34] Schaller SJ, Fink H. Sugammadex as a reversal agent for neuromuscular block: an evidence-based review[J]. *Core Evid*, 2013, 8: 57-67.
- [35] Takazawa T, Mitsuhata H, Mertes PM. Sugammadex and rocuronium-induced anaphylaxis[J]. *J Anesth*, 2016, 30(2): 290-297.
- [36] de Kam PJ, van Kuijk J, Prohn M, *et al.* Effects of sugammadex doses up to 32 mg/kg alone or in combination with rocuronium or vecuronium on QTc prolongation: a thorough QTc study[J]. *Clin Drug Investig*, 2010, 30(9): 599-611.
- [37] de Kam PJ, Grobara P, Dennie J, *et al.* Effect of sugammadex on QT/QTc interval prolongation when combined with QTc-prolonging sevoflurane or propofol anaesthesia [J]. *Clin Drug Investig*, 2013, 33(8): 545-551.
- [38] Carron M. Bleeding risk in surgical patients receiving sugammadex: definitive conclusions are not yet possible[J]. *Anesthesiology*, 2015, 123(5): 1212.
- [39] Kim YH. Sugammadex: watch out for new side effects[J]. *Korean J Anaesthesiol*, 2016, 69(5): 427-428.

^Δ 基金项目:四川省医学科研青年创新课题计划(No.Q15052)

* 主治医师,硕士研究生。研究方向:围术期器官功能保护。电话:0812-3353383。E-mail:tgh513425@163.com

(收稿日期:2016-10-07 修回日期:2016-12-30)

(编辑:陶婷婷)

右美托咪定是一种比可乐定选择性更高的 α_2 受体激动药,可减少中枢交感神经的兴奋性递质释放,发挥抗焦虑、镇静和镇痛的作用。随着右美托咪定使用剂量增大,其选择性逐渐消失,可同时激动 α_1 肾上腺素能受体^[1]。右美托咪定的临床应用及研究主要集中于手术麻醉及术后镇静、镇痛,其药理作用主要表现在对神经系统、免疫系统、机体炎症、器官功能保护等方面。笔者查阅近年来国内外相关文献,对右美托咪定围术期应用的研究进行归纳和总结,以期为其临床应用提供参考。

1 右美托咪定对神经系统的作用

1.1 中枢神经系统

创伤后应激障碍(PTSD)是一种表现为创伤性再体验、回避、麻木和警觉性增高等一系列精神症状的疾病,对患者身体及心理健康有很大影响,暂无特异性的治疗药物。哌唑嗪、奥氮平、曲唑酮和苯二氮草类等临床治疗药物对PTSD仅能改善部分症状,且不良反应较明显。Zoladz PR等^[2]的研究发现,患者在创伤经历中形成的情绪记忆是PTSD的重要病理机制,PTSD的形成涉及到情绪记忆的过度巩固,而去甲肾上腺素能神经信号可增强情绪记忆的巩固,在创伤记忆巩固期间抑制去甲肾上腺素能神经信号,在创伤记忆消退期间增强去甲肾上腺素能神经信号,可能会破坏或抑制病理性的情绪记忆,从而预防或治疗PTSD。Ji MH等^[3]的研究显示,给予PTSD模型大鼠右美托咪定20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后,其焦虑样行为和空间认知功能障碍均有明显改善。由此推测,右美托咪定可能对应激功能障碍的大鼠焦虑样行为和认知功能障碍具有预防性的保护作用。Hayama HR等^[4]的研究也认为右美托咪定具备神经保护作用,通过脑干蓝斑对去甲肾上腺素能产生影响,从而扰乱机体痛苦记忆的形成。Peng M等^[5]以脂多糖诱导小神经胶质细胞损伤的体外研究显示,10~100 ng/mL 浓度的右美托咪定可显著降低小神经胶质细胞(本质是中枢神经系统中的巨噬细胞,能激发中枢神经系统瀑布样炎症反应)刺激引起的促炎因子一氧化氮(NO)、诱导型NO合酶(iNOS)、前列腺素E₂(PGE₂)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的信使RNA(mRNA)表达。而神经性炎症为老年患者谵妄或精神功能障碍的常见原因,故推测右美托咪定对此类疾病的发生、进展有良好的干预作用。在丙泊酚诱导孕鼠出现的遗传性神经退行性病变和认知功能障碍的实验中,右美托咪定5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量可显著抑制大鼠胚胎脑组织中细胞凋亡蛋白酶(Caspase-3)和小神经胶质细胞活性蛋白(IBA1)的表达^[6],而神经细胞的凋亡与小神经胶质细胞激活引起的炎症被认为参与了认知功能障碍发生。临床数据显示,右美托咪定可降低65岁以上的非心脏手术患者术后7 d内谵妄和认知功能障碍的发生率^[7]。右美托咪定比丙泊酚、咪达唑仑、劳拉西泮等镇静药物能更显著地降低重症监护病房(ICU)患者谵妄及其他并发症发生率^[8]。

1.2 外周神经系统

右美托咪定可通过结合位于神经轴索上的抑制性神经元的蓝斑位点对脊髓初级传入中枢产生影响,从而在神经阻滞中起到辅助镇痛的作用。Yang YC等^[9]的研究通过基因敲出大鼠超极化激活环核苷酸门控阳离子通道(HCN)的方式,发现右美托咪定对模型大鼠的镇痛效果明显降低。HCN通道在调节神经元静息及兴奋性膜电位方面起关键作用,与疼痛等感觉神经功能密切相关。HCN通道主要包括HCN1~4不同亚型,并广泛分布于神经系统和心脏。HCN1主要在外周神经系统和中枢神经系统受到细微刺激后表达,而HCN2多分布于脑和脊神经区域,右美托咪定可能通过抑制HCN1或HCN2通道产生剂量依赖性的镇痛效应。另外,心脏的自主搏动及神经系统的规律性活动受Ih电流控制,右美托咪定能剂量依赖性降低Ih电流,主要通过降低Ih电流的最大波幅及其依赖性电压起作用,与蛋白激酶C而非环磷酸腺苷(cAMP)的激活有关^[9-10]。当右美托咪定联合局部麻醉药应用于外周神经阻滞(如臂丛神经阻滞),则可延长患者感觉及运动神经的阻滞时间,减少术中及术后阿片类镇痛药物的使用剂量^[11]。因此,右美托咪定的镇痛效果不仅通过激动 α_2 受体,还包括直接抑制Ih电流通路来实现。这可能是右美托咪定联用局部麻醉药可延长外周神经阻滞时间的机制之一。尽管大量研究认为右美托咪定具有神经保护作用,但在兔蛛网膜下腔给予10 μg 的右美托咪定仍可引起脑膜的组织病理学改变^[12],故鞘内给药的可行性还有待深入研究。同样,硬膜外给予右美托咪定的安全性报道也较罕见。

2 右美托咪定对免疫功能的调节作用

疼痛在神经和免疫系统中发挥着重要作用,疼痛刺激可通过神经内分泌途径引起交感神经分泌儿茶酚胺增加,并激活机体免疫反应,引起自然杀伤细胞(NK)活性增强、淋巴组织的增殖和细胞因子生成。正如NK细胞活性已作为机体对肿瘤细胞的监督及抵抗外来微生物能力的先天性免疫评价指标之一,T淋巴细胞的增殖常作为细胞免疫能力的标志,疼痛和应激可通过机体血浆中肾上腺素和肾上腺皮质激素的水平影响NK细胞活性及T细胞增殖能力,从而对机体免疫系统发挥重要作用。机体在感染状态下,血浆中IL-6和TNF- α 的表达水平可作为预测病死率的重要指标之一^[13]。Jang Y等^[14]通过小鼠腹腔注射福尔马林的实验发现,右美托咪定能抑制疼痛状态下炎症引起的NK细胞活性,却不影响脾T淋巴细胞的增殖和血清中IL-6、IL-10、TNF- α 等细胞因子的产生,而对福尔马林引起的急性疼痛(I相痛觉)和痛觉过敏(II相痛觉)的双向性疼痛具有明显的抑制作用。右美托咪定对先天性免疫功能的保护效应还能显著降低创伤和脓毒血症患者和动物的病死率^[14-15]。因此,右美托咪定更适合应用于免疫功能减弱或缺陷的患者,而使用时机的选择可能也会对免疫功能产生影响。

由此推测,右美托咪定可能通过抑制机体炎症因子释放,减少体内花生四烯酸生成,进而抑制前列环素释放,起到缓解疼痛的作用。尽管疼痛对免疫系统的调节作用仍具有争议,但疼痛和应激增加NK细胞活性和T淋巴细胞的增殖是学者们的共识,右美托咪定可能通过抑制机体炎症反应而降低NK细胞及T细胞活性来影响机体免疫系统功能的机制有待深入研究。

3 右美托咪定对炎症反应的作用

3.1 增强迷走神经的兴奋性,抑制机体炎症反应

内毒素所致的感染性休克或脓毒血症是重症医学领域最常见的疾病之一,休克易引起寒战、躁动和低氧血症等症状,如何选择合适的镇静或镇痛药物值得临床探讨。在脂多糖诱导的脓毒血症模型大鼠中,预先给予右美托咪定 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的大鼠较单独使用内毒素组大鼠存活时间更长,其血中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子水平更低;当给予 α -7 烟碱乙酰胆碱受体拮抗药 α -银环蛇毒素处理后,上述炎症因子表达增高,且与右美托咪定处理经迷走神经切除术后的内毒素大鼠的炎症水平相当,故推测右美托咪定可通过胆碱能递质的释放发挥系统的抗炎作用,即兴奋迷走神经,释放胆碱能递质 α -7 烟碱乙酰胆碱受体来起到抑制 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等促炎因子的释放,降低系统炎症反应的目的^[1,16-18]。但 Liu Z 等^[19]的研究认为,右美托咪定是通过脾实现上述功能的,且 IL-1 β 可抑制乙酰胆碱的释放及胆碱能依赖的记忆功能,故不排除右美托咪定通过乙酰胆碱的释放起到抑制 IL-1 β 介导的炎症反应。

3.2 抑制高迁移率蛋白族 1 (HMGB1)/核转录因子 (NF- κ B)/Toll 样受体 (TLR) 信号通路,抑制机体炎症反应

右美托咪定可通过抑制机体巨噬细胞或单核细胞 NF- κ B 的表达,降低促炎因子对机体组织器官的损伤,提高脓毒血症和感染性休克患者的生存率^[14, 20-21]。Chang Y 等^[22]的研究显示,右美托咪定可抑制 HMGB1 从细胞核分泌至细胞质,而 HMGB1 蛋白是脓毒血症时除激活的 IL-1 β 、TNF- α 、NF- κ B、巨噬细胞迁移抑制因子外的促炎因子,能结合 TLR2 或 TLR4 等表面受体而调控各种炎症反应。特异性地抑制 HMGB1 活性可减缓感染性休克患者的病情进展。因此, HMGB1 可能是右美托咪定通过 NF- κ B 通路抑制机体炎症反应的靶点之一,也可能通过 α 2 肾上腺素受体及其上游通路调控 HMGB1 蛋白的分泌。另外,大剂量的右美托咪定 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 还能降低脓毒血症模型大鼠的肾损伤,起到肾功能保护作用^[23-24]。临床推荐剂量 [0.2~1.0 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$] 的右美托咪定对中性粒细胞的趋化作用及巨噬细胞的吞噬功能影响较小,大剂量使用才会引起嗜中性粒细胞的凋亡。

4 右美托咪定对肺损伤的作用

4.1 急性肺损伤 (ALI)

右美托咪定被证明在各种药物诱导的 ALI 模型中

起到肺功能保护的作用。Hanci V 等^[25]的研究显示,腹腔注射 α -萘硫脲诱导的 ALI 模型大鼠,再腹腔注射右美托咪定 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后,大鼠肺组织病理学损伤减小,胸膜渗出减少,肺部炎症伴随的肺泡及间质水肿减轻,可见右美托咪定能明显减轻 α -萘硫脲引起的大鼠肺水肿和胸膜腔炎性渗出。Xu Y 等^[26]的研究通过检测 ALI 模型大鼠经不同剂量的右美托咪定处理 (腹腔注射) 后肺泡灌洗液及血清中的 c-Jun 氨基端激酶 (JNK)、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、促分裂原活化的蛋白激酶 (MKK)4、MAPK 前体蛋白 (MMK)3/6、细胞外调节蛋白激酶 (ERK1/2) 等的表达,提出右美托咪定还可能通过抑制 MAPK 通路来减轻脂多糖诱导的大鼠的 ALI。Jiang YX 等^[27]的研究指出,右美托咪定可通过上调水道蛋白 1 (AQP1) 和 AQP5 的表达减轻脂多糖诱导大鼠肺损伤引起的水肿。

4.2 呼吸机相关性肺损伤 (VILI)

右美托咪定联合氯胺酮能显著降低内大鼠 VILI 的肺部炎症水平^[20-21]。在大潮气量所致的 VILI 中,髓过氧化物酶 (MPO) 的表达水平具有重要意义。Wu YQ 等^[28]的研究显示,给予 VILI 模型犬不同剂量的右美托咪定不仅可降低肺泡灌洗液中的中性粒细胞水平,还可减弱动脉血清中 IL-6、TNF- α 等炎症因子的表达,并下调 MPO、NF- κ B、iNOS 的 mRNA 表达水平,同时改善动脉血氧分压 (PaO₂),以剂量为 2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 时作用最明显。由此推测,右美托咪定可抑制 VILI 模型犬中 NF- κ B 表达,抑制各种促炎因子和炎症介质释放,降低肺损伤程度。另外,右美托咪定还可上调单肺通气时血浆中血红素蛋白 1 表达,减轻氧化应激所致的细胞凋亡、胆红素诱导的肺泡细胞凋亡,从而降低肺损伤程度^[29]。

4.3 缺血再灌注致肺损伤

在肠缺血再灌注损伤模型大鼠中,因炎症刺激肺泡细胞激活了自噬和凋亡而导致肺损伤。当给予 1 或 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的右美托咪定进行预处理,可显著降低其自噬和凋亡相关蛋白的表达,起到减弱肺损伤的作用^[30-31]。Si Y 等^[32]的研究发现,右美托咪定预处理可减弱因肾脏缺血再灌注损伤导致的肺内细胞间黏附分子的表达,从而起到肺保护作用。

5 右美托咪定对组织器官缺血再灌注损伤的作用

α ₂受体激动药因其特有的交感神经抑制作用,在稳定机体循环动力学方面具有显著优势。右美托咪定对各种器官组织的缺血再灌注损伤具有较好的保护作用。Bostankolu E 等^[33]的研究发现,在下肢常规放置止血带的非心脏疾病患者全身麻醉手术中,通过检测松开止血带后的不同时间点血清中活性氧 (ROS)、丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx) 和过氧化酶 (CAT) 水平,显示右美托咪定对缺血再灌注损伤无明显的保护作用,但可部分降低机体氧化

应激反应,并通过阻滞突出前膜释放去甲肾上腺素起到抑制血管痉挛的作用。与此相反,Dong X等^[34]通过检测缺血再灌注损伤模型大鼠肌肉标本的氧化应激指标SOD、CAT、谷胱甘肽、MDA、氧化蛋白(PO)表达的差异,证实给予25 μg/kg剂量的右美托咪定即可对大鼠骨骼肌的缺血再灌注起到较好的保护作用,且比维生素E具有更大的抗氧化潜力。同时,右美托咪定显示出对心、肾、大脑、肠道、睾丸和卵巢等缺血再灌注损伤的明显保护作用^[13,34-35]。Erer D等^[36]的研究显示,右美托咪定可降低心肌缺血再灌注损伤模型大鼠的肝损伤^[36]。由此可见,右美托咪定能抑制氧自由基介导的脂质过氧化反应引起的细胞结构和功能的改变,具备一定的抗氧化和肝功能保护作用。

6 右美托咪定与麻醉药物之间的相互作用

在全身麻醉时,右美托咪定不仅可降低罗库溴铵引起的注射痛,还可使患者血浆中罗库溴铵的浓度升高,故两药联用时应适当减小罗库溴铵的剂量^[37]。当给予右美托咪定1 μg/kg的剂量进行预处理,则可显著降低依托咪酯引起的静脉注射痛和肌痉挛,且给予右美托咪定0.5 μg/kg时的不良反应最少^[38]。右美托咪定联合阿片类药物使用时,易诱发窦性心动过缓和呼吸抑制,与舒芬太尼联用时最严重,可能与两种药物协同产生交感神经抑制有关。静脉给予右美托咪1 μg/kg能改善丙泊酚(3 mg/kg)联合雷米芬太尼(2 μg/kg)诱导的无肌肉松弛的小儿气管插管条件,且能维持血流动力学的稳定,降低因困难气道给予肌松药后出现的不良反应发生率^[39]。在右美托咪定联合罗哌卡因的局部浸润麻醉中发现,联用对局部阻滞时间较单用罗哌卡因更长,镇痛效果更好,还可避免因线粒体肿胀引起的神经元损伤,抑制神经胶质细胞的激活,减少“镜像性疼痛”效应的产生^[40]。

7 结语

综上所述,右美托咪定通过抑制去甲肾上腺素的释放,减轻神经细胞炎症反应,从而减少创伤后应激障碍、术后谵妄及认知功能障碍的发生,对中枢神经系统具有保护作用;而对外周神经系统的保护效应可能通过超极化激活HCN及降低Ih电流而发挥作用。右美托咪定可能通过抑制机体炎症反应以降低NK细胞及T细胞的活性,对机体免疫功能产生影响。右美托咪定抑制炎症反应的机制可能与增强迷走神经的兴奋性和乙酰胆碱的释放,抑制HMGB1/NF-κB/TLR信号通路的激活相关。右美托咪定对肺的保护作用与其抑制MAPK信号通路、上调AQP表达和抑制促炎因子和炎症介质释放相关。对组织器官缺血再灌注损伤的保护作用主要与右美托咪定抑制氧自由基介导的脂质过氧化反应有关。右美托咪定与麻醉药的相互作用主要表现为协同作用。随着右美托咪定作用机制的深入研究,其临床应用范围将得到进一步的拓展。

参考文献

- [1] Jang Y, Yeom MY, Kang ES, *et al.* The antinociceptive effect of dexmedetomidine modulates spleen cell immunity in mice[J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(3):226-233.
- [2] Zoladz PR, Fleshner M, Diamond DM. Differential effectiveness of tianeptine, clonidine and amitriptyline in blocking traumatic memory expression, anxiety and hypertension in an animal model of PTSD[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 44(3):1-16.
- [3] Ji MH, Jia M, Zhang MQ, *et al.* Dexmedetomidine alleviates anxiety-like behaviors and cognitive impairments in a rat model of post-traumatic stress disorder[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 45(15):284-288.
- [4] Hayama HR, Drumheller KM, Mastro Monaco M, *et al.* Event-related functional magnetic resonance imaging of a low dose of dexmedetomidine that impairs long-term memory[J]. *Anesthesiology*, 2012, 117(5):981-995.
- [5] Peng M, Wang YL, Wang CY, *et al.* Dexmedetomidine attenuates lipopolysaccharide-induced proinflammatory response in primary microglia[J]. *J Surg Res*, 2013, 179(1):219-225.
- [6] Li J, Xiong M, Nadavalluru PR, *et al.* Dexmedetomidine attenuates neurotoxicity induced by prenatal propofol exposure[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2016, 28(1):51-64.
- [7] Su X, Meng ZT, Wu XH, *et al.* Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10054):1893-1902.
- [8] Fan TW, Ti LK, Islam I. Comparison of dexmedetomidine and midazolam for conscious sedation in dental surgery monitored by bispectral index[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2013, 51(5):428-433.
- [9] Yang YC, Meng QT, Pan X, *et al.* Dexmedetomidine produced analgesic effect via inhibition of HCN currents[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 740:560-564.
- [10] Inyushin MU, Arencibia-Albite F, Vázquez-Torres R, *et al.* Alpha-2 noradrenergic receptor activation inhibits the hyperpolarization-activated cation current (I_h) in neurons of the ventral tegmental area[J]. *Neuroscience*, 2010, 167(2):287-297.
- [11] Abdallah FW, Dwyer T, Chan VW, *et al.* IV and perineural dexmedetomidine similarly prolong the duration of analgesia after interscalene brachial plexus block: a randomized, three-arm, triple-masked, placebo-controlled trial[J]. *Anesthesiology*, 2015, 124(3):683-695.
- [12] de Pereira Cardoso HD, Fim NC, Marques MA, *et al.* Clinical and histological effects of the intrathecal administration of a single dose of dexmedetomidine in rabbits[J]. *Pain Physician*, 2016, 19(2):319-327.
- [13] Tuglu D, Yuvanc E, Yilmaz E, *et al.* The antioxidant effect of dexmedetomidine on testicular ischemia-reperfusion injury[J]. *Acta Cir Bras*, 2015, 30(6):414-421.

- [14] Taniguchi T, Kurita A, Kobayashi K, *et al.* Dose and time-related effects of dexmedetomidine on mortality and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats [J]. *J Anesth*, 2008, 22(3): 221-228.
- [15] Tasdogan M, Memis D, Sut N, *et al.* Results of a pilot study on the effects of propofol and dexmedetomidine on inflammatory responses and intraabdominal pressure in severe sepsis[J]. *J Clin Anesth*, 2009, 21(6): 394-400.
- [16] Wu X, Song X, Li N, *et al.* Protective effects of dexmedetomidine on blunt chest trauma-induced pulmonary contusion in rats[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013, 74(2): 524-530.
- [17] Bekker A, Haile M, Kline R, *et al.* The effect of intraoperative infusion of dexmedetomidine on the quality of recovery after major spinal surgery[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2013, 25(1): 16-24.
- [18] Xiang H, Hu B, Li Z, *et al.* Dexmedetomidine controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. *Inflammation*, 2014, 37(5): 1763-1770.
- [19] Liu Z, Wang Y, Ning Q, *et al.* The role of spleen in the treatment of experimental lipopolysaccharide-induced sepsis with dexmedetomidine[J]. *Springer Plus*, 2015, 4(1): 1-7.
- [20] Chen C, Zhang Z, Chen K, *et al.* Dexmedetomidine regulates inflammatory molecules contributing to ventilator-induced lung injury in dogs[J]. *J Surg Res*, 2014, 187(1): 211-218.
- [21] Yang CL, Chen CH, Tsai PS, *et al.* Protective effects of dexmedetomidine-ketamine combination against ventilator-induced lung injury in endotoxemia rats[J]. *J Surg Res*, 2011, 167(2): 273-281.
- [22] Chang Y, Huang X, Liu Z, *et al.* Dexmedetomidine inhibits the secretion of high mobility group box 1 from lipopolysaccharide-activated macrophages in vitro[J]. *J Surg Res*, 2013, 181(2): 308-314.
- [23] 陈裕洁, 龚楚链, 谭芳, 等. 右美托咪定预处理对脓毒症肾损伤大鼠炎症因子和氧化应激的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2015, 35(10): 1472-1475.
- [24] Tan F, Chen Y, Yuan D, *et al.* Dexmedetomidine protects against acute kidney injury through downregulating inflammatory reactions in endotoxemia rats[J]. *Biomed Rep*, 2015, 3(3): 365-370.
- [25] Hanci V, Yurdakan G, Yurtlu S, *et al.* Protective effect of dexmedetomidine in a rat model of α -naphthylthiourea-induced acute lung injury[J]. *J Surg Res*, 2012, 178(1): 424-430.
- [26] Xu Y, Zhang R, Li C, *et al.* Dexmedetomidine attenuates acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mouse through inhibition of MAPK pathway[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2015, 29(5): 462-471.
- [27] Jiang YX, Dai ZL, Zhang XP, *et al.* Dexmedetomidine alleviates pulmonary edema by upregulating AQP1 and AQP5 expression in rats with acute lung injury induced by lipopolysaccharide[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2015, 35(5): 684-688.
- [28] Wu YQ, Liu YC, Huang H, *et al.* Dexmedetomidine inhibits inflammatory reaction in lung tissues of septic rats by suppressing TLR4/NF- κ B pathway[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, doi:10.1155/2013/562154.
- [29] Gao S, Wang Y, Zhao J, *et al.* Effects of dexmedetomidine pretreatment on heme oxygenase-1 expression and oxidative stress during one-lung ventilation[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(3): 3144-3149.
- [30] 沈金美. 盐酸右美托咪定预处理对大鼠肠缺血再灌注后肺损伤的作用及机制研究[D]. 长沙: 中南大学, 2013.
- [31] 解春艳, 李云峰, 梁江水, 等. 右美托咪定对肠缺血再灌注肺损伤中自噬与凋亡的影响[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(10): 761-764.
- [32] Si Y, Bao H, Han L, *et al.* Dexmedetomidine protects against renal ischemia and reperfusion injury by inhibiting the JAK/STAT signaling activation[J]. *J Transl Med*, 2014, 18(13): 1843-1851.
- [33] Bostankolu E, Ayoglu H, Yurtlu S, *et al.* Dexmedetomidine did not reduce the effects of tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury during general anesthesia[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2013, 29(2): 75-81.
- [34] Dong X, Xing Q, Li Y, *et al.* Dexmedetomidine protects against ischemia-reperfusion injury in rat skeletal muscle [J]. *J Surg Res*, 2014, 186(1): 240-245.
- [35] Sun Y, Gao Q, Wu N, *et al.* Protective effects of dexmedetomidine on intestinal ischemia-reperfusion injury[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(2): 647-652.
- [36] Erer D, Ozer A, Arslan M, *et al.* The protective effects of dexmedetomidine on liver injury-induced myocardial ischemia reperfusion[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2014, 115(7): 422-426.
- [37] Joo J, Baek J, Lee J. Dexmedetomidine reduces pain associated with rocuronium injection without causing a decrease in BIS values: a dose-response study[J]. *J Clin Anesth*, 2014, 26(6): 475-479.
- [38] Luan HF, Zhao ZB, Feng JY, *et al.* Prevention of etomidate-induced myoclonus during anesthetic induction by pretreatment with dexmedetomidine[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2015, 48(2): 186-190.
- [39] Wei L, Deng X, Sui J, *et al.* Dexmedetomidine improves intubating conditions without muscle relaxants in children after induction with propofol and remifentanyl[J]. *Anesth Analg*, 2015, 121(3): 785-790.
- [40] Huang XZ, Tu WF, Peng J, *et al.* Effect of preemptive local injection of ropivocaine with dexmedetomidine on mirror pain in rats and its mechanism[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2015, 8(10): 836-840.

(收稿日期: 2016-09-14 修回日期: 2017-01-03)
(编辑: 陶婷婷)