

· 综述 ·

右美托咪定对重要器官保护作用研究进展

魏碧玉, 李凌海, 刘伟

[摘要] 右美托咪定是高亲和力的 α_2 -肾上腺素能受体激动剂。研究表明,右美托咪定可通过抗交感、抑制机体炎症反应、抑制氧化应激反应、抑制细胞凋亡、促进细胞再生、激活细胞保护性信号通路及调节基因表达等多种途径减轻重要器官缺血缺氧性损伤。本文就右美托咪定对心、肾、脑、肺的保护作用及机制进行综述,为右美托咪定安全、有效的应用于临床提供理论基础。

[关键词] 右美托咪定;缺血再灌注损伤;器官保护

[中图分类号] R614

[文献标志码] A

[文章编号] 2095-3097(2020)06-0384-04

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2020.06.014

Advances in research on the protective effect of dexmedetomidine on vital organs

WEI Biyu, LI Linghai, LIU Wei

(Department of Anesthesiology, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing 100000, China)

[Abstract] Dexmedetomidine (Dex) is a high affinity α_2 -adrenergic receptor agonist. Studies have shown that Dex can alleviate ischemia and hypoxia injury of vital organs through anti-sympathetic, inhibition of inflammatory response, inhibition of oxidative stress and apoptosis. It also protects the vital organs through promotion of cell regeneration, activation of cell protection signaling pathway and regulation of gene expression. In this article, the protective effects and mechanisms of Dex on heart, kidney, brain and lung were reviewed. It also provides a theoretical basis for the safe and effective application of Dex in clinical practice.

[Key words] Dexmedetomidine (Dex); Ischemia-reperfusion injury (IRI); Organ protection

围术期保证器官灌注、维持组织氧供需平衡、减轻重要器官缺血缺氧性损伤是加速康复的重要环节,加强术中氧供需平衡监测,预防性使用器官保护药物可显著降低术后心、肾、肺、脑等重要器官损伤的发生率,改善患者预后^[1]。右美托咪定具有一定剂量范围内“清醒镇静”、不增加阿片类药物的呼吸抑制、抑制交感、稳定循环等诸多优点,在围术期广泛应用。还具有抗心律失常,降低肾、肺损伤的发生率,预防术后认知功能障碍的作用^[2],但其作用机制尚未明了,现将近几年国内外右美托咪定对心、肾、肺、脑保护作用及机制综述如下。

1 右美托咪定的心肌保护作用

1.1 右美托咪定可抗氧化应激和抗炎 缺血/再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IRI) 是指缺血缺氧导致细胞能量耗竭产生活性氧,再灌注后引发细胞凋亡级联反应,严重时造成器官衰竭,常见于器官

移植、皮瓣移植、烧伤、感染性休克、止血带反应及体外循环下心脏直视手术^[2]。研究表明,组织缺血时超氧阴离子、羟自由基、过氧化氢大量活性氧生成损伤膜磷脂,使染色体断裂、蛋白质功能丧失,造成组织损伤^[3];膜泵失灵钙超载激活磷脂酶,溶解细胞膜和细胞器膜破坏细胞骨架;细胞膜降解释放趋化因子,白细胞聚集释放大量炎症介质造成血管内皮细胞肿胀阻塞微循环障碍,加重组织缺血^[4]。氧化应激和炎症级联反应是 IRI 中的重要环节,活性氧、 Ca^{2+} 及炎症趋化因子激活 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4), 下游的核蛋白转录因子 (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 被活化后进入细胞核与肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 等基因的启动子结合不断放大的炎症反应引发大量活性氧、 Ca^{2+} 及炎症因子积累最终造成器官衰竭^[5]。

右美托咪定抗炎途径多种多样,研究表明^[6],右美托咪定预处理组的缺血/再灌注大鼠心肌梗死面积减少、乳酸脱氢酶活性受到抑制, TNF- α 、TNF- β 、IL-6 水平降低以及 TLR4/NF- κ B 表达下降,右美

[基金项目] 北京市科技委员会基金资助项目 (Z171100000417035)

[作者单位] 100000 北京,首都医科大学附属北京胸科医院麻醉科 (魏碧玉,李凌海,刘伟)

[通讯作者] 刘伟, E-mail: lw1200@sina.com

托咪定预处理加 TLR4 基因敲除组大鼠缺血/再灌注后不再发生细胞损伤,右美托咪定加 TLR4 过表达组大鼠中未观察到右美托咪定对 IRI 心肌的保护作用,说明右美托咪定通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路对 IRI 心肌发挥抗炎作用。但是右美托咪定的作用靶点是什么,靶向 TLR4 抑制剂是否能为缺血/再灌注治疗提供一个新方向有待进一步研究。

在脂多糖诱导的脓毒症心肌病小鼠中,右美托咪定可通过 α_7 烟碱型胆碱受体发挥抗炎作用^[7]。在肺癌根治术单肺通气患者中,右美托咪定可通过促进自噬作用抗炎^[8]。但是在糖尿病大鼠中,以 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 的速度连续泵注右美托咪定 4 周后,大鼠自噬相关蛋白及磷酸化蛋白激酶降低,心室舒张末期压力增加、心室收缩性增加,说明右美托咪定通过抗自噬作用抗炎^[8]。右美托咪定在糖尿病大鼠心肌中对自噬作用的影响是否与右美托咪定剂量有关,仍需进一步证实。

1.2 右美托咪定可抑制细胞凋亡 细胞凋亡的 3 种途径分别是线粒体途径、死亡受体途径和内质网途径^[9]。研究表明^[10],右美托咪定可干预线粒体和内质网凋亡途径,减少 H_2O_2 诱导的心肌细胞死亡。当组织缺血线粒体受损时,线粒体中细胞色素 C (cytochrome C, Cyt-C) 释放激活线粒体凋亡途径,右美托咪定通过抑制线粒体生物发生和线粒体呼吸复合体^[11],调节线粒体膜电位,降低活性氧和乳酸脱氢酶水平,抑制 B 细胞淋巴瘤蛋白 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族中的促凋亡蛋白 (bcl-2-associated X protein, Bax) 而抑制线粒体介导的细胞凋亡。此外,组织缺血缺氧细胞内钙超载引发内质网应激,激活内质网凋亡途径^[11],右美托咪定通过抑制内质网凋亡途径下游的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 12 活性和葡萄糖调节蛋白 78 表达水平进而抑制内质网介导的氧化应激和细胞凋亡。 Ca^{2+} 在激活线粒体和内质网应激中发挥了主要作用,细胞内 Ca^{2+} 浓度的调节主要依靠钙调蛋白,右美托咪定是否可以调节钙调蛋白的活性并未被指出,这一点可以为右美托咪定抗心律失常的机制提供新思路。

1.3 右美托咪定可抗心律失常 心肌缺血时 K^+ 和 Ca^{2+} 失衡,异位起搏点和折返通路形成,严重扰乱心脏电活动,为心肌 IRI 后室速与室颤的发生奠定基础,右美托咪定对先天性心脏病术中及术后反复发生的快速性室性心律失常的预防和治疗有确切作用^[12]。心脏是一个缝隙连接蛋白 (connexin43, Cx43) 广泛分布的“功能合胞体”^[13],兴奋传到心房和心室,通过心肌细胞间的 Cx43 传遍整个心房和心室,引起心房、心室收缩。右美托咪定可通过抑制

Cx43 的减少和排列紊乱而抑制心肌细胞间失偶联,从而发挥抗心律失常的作用。右美托咪定预处理的缺血/再灌注大鼠心律失常比例降低且心律失常恢复时间缩短,免疫组化染色右美托咪定组心肌细胞 Cx43 分布均匀,数量多,结构完整。而且 L 型钙通道和钠钙交换体在心脏电活动中发挥重要作用^[14],右美托咪定可通过下调 L 型钙通道和钠钙交换体的表达减弱钙离子进入心肌细胞从而抗心律失常。

2 右美托咪定的肾保护作用

2.1 右美托咪定可抗氧化应激和抗炎 肾脏血流丰富,侧枝循环少,需氧量高,肾功能储备少,所以手术失血、麻醉抑制、高血压和糖尿病均可使肾脏成为缺血/再灌注易受累的器官。研究表明,右美托咪定通过激活磷脂酰肌醇 3/蛋白激酶 B/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶 (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/AKT/mTOR) 信号通路上调缺氧诱导因子表达和调节泛素连接酶磷酸化而减少缺氧诱导因子降解对 H_2O_2 诱导的人肾小管上皮细胞发挥保护作用^[15]。右美托咪定预处理毒性链脲霉素糖尿病大鼠可降低炎症小体 NLRP3 (NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3),半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1、IL-1 β 、AKT、细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 水平,但是在缺血/再灌注后给予右美托咪定降低炎症小体 NLRP3 的效果差,机制可能是右美托咪定通过抑制 P38 丝裂原活化蛋白激酶和硫氧还原蛋白的表达减轻毒性链脲霉素糖尿病大鼠缺血/再灌注导致的急性肾损伤^[16]。此外,右美托咪定能抑制肾素-血管紧张素系统,增加肾血流,显著降低大鼠右肾切除术手术开始、缺血后 15 min、再灌注后 15 min、手术后 6 h 血浆中性粒细胞凝胶蛋白酶载脂蛋白^[17],在肾缺血早期发挥保护作用,减少肾缺血急性肾小管坏死的发生率。

右美托咪定可通过抗氧化应激、抗炎、抗交感活性和抑制细胞凋亡等多种途径发挥肾脏保护作用,从减轻缺血/再灌注诱导的急性肾损伤和慢性肾功能衰竭,改善肾小管间质纤维化、减少管状细胞的衰老和降低衰老相关标志物 p53、p21 与 p16 基因表达等方面^[18] 具有重大意义。

2.2 右美托咪定可促进保护性蛋白合成 右美托咪定结合 $\alpha_2\text{b}$ 受体刺激肾远曲小管细胞产生三磷酸肌醇活化蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC), PKC 激活细胞内器官保护的信号通路,打开肌纤维膜和线粒体上的三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 敏感的 K^+ 通道,并通过基因转录促进保

护性细胞蛋白合成^[19]。

3 右美托咪定的肺保护作用

缺血/再灌注肺损伤常见于肝肾移植手术,体外循环心脏直视手术,体外膜肺氧合。心、肝、脑等缺血再灌注后,释放大量的炎症因子可造成肺水肿,通气血流比值失调,右美托咪定可能通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路降低血浆中炎症介质水平,减轻肺水肿,增加肺顺应性,降低肺损伤评分^[20]。右美托咪定一方面通过抑制高迁移率族蛋白 B1 介导的 TLR4/NF- κ B 和 PI3K/AKT/mTOR 途径,另一方面通过微 RNA381 靶向减弱脂多糖诱导的急性肺损伤^[21],从而减轻内毒素脂多糖造成的急性肺损伤。

临床中大潮气量高浓度氧不仅不会提高患者氧合,还会造成急性肺水肿。右美托咪定通过抑制氧化应激、炎症反应、肺上皮细胞凋亡和 NLRP3 炎症体的激活减轻急性肺损伤,所以右美托咪定镇静适用于长期使用呼吸机进行氧疗的患者^[22]。

4 右美托咪定的脑保护作用

4.1 右美托咪定可抗氧化应激和抗炎 小胶质细胞 M1 表型与炎症反应有关, M2 表型可抗炎,在脑缺氧、外伤时,神经炎症和小胶质细胞密切相关。右美托咪定可抑制小胶质细胞活化发挥脑保护作用,改造 M1 表型小胶质细胞到 M2 表型小胶质细胞而发挥抗炎作用^[23]。右美托咪定还可通过抑制细胞癌基因 FOS 下游的 c-Fos/NLRP3/caspase-1 伤害性凋亡通路抑制 LPS 和 ATP 诱导的小胶质细胞炎症级联反应^[24]。

在新生大鼠脑缺血/再灌注模型中,神经保护作用与抑制脑 TLR4/NF- κ B 和细胞间粘附分子在脑组织的表达有关,进而抑制氧化应激和炎症反应使海马 CA3 区细胞凋亡减少,TLR4 表达降低^[25]。

4.2 右美托咪定可抗凋亡 PI3K/AKT 信号通路在调控细胞代谢、生长、凋亡和转录方面均有重要作用,也是右美托咪定抗凋亡的主要作用靶点^[26]。大量研究证明,右美托咪定具有神经保护活性,在缺氧诱导的神经毒性神经元模型中,右美托咪定通过抑制还原型辅酶 II 介导的氧化应激,抑制细胞内钙超载,改善线粒体功能降低 Cyt-C,从而抑制线粒体 Cyt-C 诱导蛋白酶凋亡通路^[24]。右美托咪定可激动 α 2 受体,通过 G 蛋白偶联受体激活 ERK1/2 和 PI3K/AKT 信号通路以及下游的 GSK-3 β 的磷酸化,治疗暴露于缺血/再灌注的大鼠,可显著减轻因小鼠大脑中动脉闭塞引起的大脑半球 IRI 而导致的脑梗死、脑水肿、还能降低海马 CA1 区和皮质神经元的凋亡,降低神经功能损伤评分^[25]。氯胺酮能显著降

低神经干细胞的存活率和增殖,增加细胞凋亡。右美托咪定预处理防止氯胺酮诱导的神经干细胞损伤,以剂量依赖性的方式降低其凋亡,提高了小鼠的存活率和增殖能力^[24]。

右美托咪定通过促进抗凋亡基因 Mdm-2 (murine double minute 2) 和 Bcl-2 的表达减小线粒体膜的通透性使 Cyt-C、凋亡诱导因子等释放减少,通过抑制线粒体凋亡途径激活减少神经元凋亡^[26]。右美托咪定可通过 PERK-CHOP-Caspase-11 (RNA-like endoplasmic reticulum kinase-Caspase-11) 依赖的内质网凋亡途径抑制脑 IRI,使内质网应激相关凋亡通路蛋白表达减少,细胞凋亡明显减少^[27]。

4.3 右美托咪定改善术后认知功能 术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 发生在 20%~50% 的术后患者中,血管疾病和心力衰竭的老年患者发病率较高^[24]。此外,POCD 与许多负面结果相关,如住院时间延长、住院率增加、患者死亡率增加,不利于患者术后康复。右美托咪定通过加强镇静减轻焦虑、加强镇痛、增加舒适感而减弱应激反应,儿茶酚胺,胰高血糖素和糖皮质激素分泌减少,炎症生物标记物 IL-1 β 、TNF- α 合成释放受到抑制,同时促进脑源性生长因子和血管内皮生长因子生成,从而阻断 POCD 的发生^[28]。有研究表明,在自闭症大鼠全身麻醉中,右美托咪定显著优于丙泊酚,注射镇静剂右美托咪定后,自闭症大鼠失去反射的时间少于丙泊酚,麻醉后恢复反射的时间长于丙泊酚,且海马区 γ -氨基丁酸 A 抑制性受体表达减少,兴奋性受体 N-甲基-D-天冬氨酸受体表达增多^[29]。右美托咪定可能用于自闭症的治疗,且作用靶点的研究为自闭症的治疗提供一个新方向。

5 结语

近年来,右美托咪定的器官保护作用及机制日益明确,围术期的使用越来越广泛,其主要通过减轻围术期器官 IRI 及抑制手术操作造成的氧化应激进行器官保护。右美托咪定作为围术期的“万能药”,作者期待发现更新的靶点,更明确的机制,对患者的快速康复及远期预后产生生长足效应。

【参考文献】

- [1] Liunqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery: a review [J]. JAMA Surg, 2017, 152(3): 292-298.
- [2] Cai Y, Xu H, Yan J, et al. Molecular targets and mechanism of action of dexmedetomidine in treatment of ischemia/reperfusion injury [J]. Mol Med Rep, 2014, 9(5): 1542-1550.

- [3] Zhou T, Chuang CC, Zuo L. Molecular characterization of reactive oxygen species in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:864946.
- [4] Vercesi AE, Kowaltowski AJ, Oliveira HC, et al. Mitochondrial Ca²⁺ transport, permeability transition and oxidative stress in cell death: implications in cardiotoxicity, neurodegeneration and dyslipidemia [J]. *Front-Biosci*, 2006, 11(1):2554-2564.
- [5] Matsui N, Kasajima K, Hada M, et al. Inhibition of NF- κ B activation during ischemia reduces hepatic ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *J-Toxicol-Sci*, 2005, 30(2):103-110.
- [6] Gao JM, Meng XW, et al. Dexmedetomidine protects cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation injury by suppressing TLR4-MyD88-NF- κ B signaling [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017:1674613.
- [7] Kong W, Kang K, Gao Y, et al. Dexmedetomidine alleviates LPS-induced septic cardiomyopathy via the cholinergic anti-inflammatory pathway in mice [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(11):5040-5047.
- [8] 杨涛, 费振海, 钟兴明. Caspase 家族与细胞凋亡的研究进展 [J]. *浙江医学*, 2018, (18):2083-2087.
- [9] Liu XR, Li T, Cao L, et al. Dexmedetomidine attenuates H₂O₂-induced neonatal rat cardiomyocytes apoptosis through mitochondria- and ER-mediated oxidative stress pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5):7258-7264.
- [10] Liu X, Cao L, Li T, et al. Propofol attenuates H₂O₂-induced oxidative stress and apoptosis via the mitochondria and ER-mediated pathways in neonatal rat cardiomyocytes [J]. *Apoptosis*, 2017, 22(5):639-646.
- [11] 罗梓垠, 高慧, 项冰倩, 等. 右美托咪定对 A549 细胞缺氧/复氧损伤时细胞凋亡及 CHOP 的影响 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2018, 34(2):137-142.
- [12] 冯旭光. 大鼠心肌缺血再灌注损伤中氧自由基、心肌细胞凋亡和缺血再灌注性心律失常的相关性 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2016, 4(30):73-76.
- [13] 张凯强, 高鸿, 刘军, 等. 缝隙连接 Cx43 在右美托咪定预防缺血-再灌注离体兔心复灌性心律失常中的作用 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(4):369-373.
- [14] 张建波, 王晓俏, 邱小弟, 等. 右美托咪定上调低氧诱导因子-1 α 对人肾小管上皮细胞 H₂O₂ 损伤的保护作用 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(7):1084-1087.
- [15] Kim SH, Jun JH, Oh JE, et al. Renoprotective effects of dexmedetomidine against ischemia-reperfusion injury in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *PLoS One*, 2018, 13(8):e0198307.
- [16] Erkilic E, Kilinc I, Tural R, et al. Does remifentanyl attenuate renal ischemia-reperfusion injury better than dexmedetomidine in rat kidney? [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11:677-683.
- [17] Li Q, Chen C, Chen X, et al. Dexmedetomidine attenuates renal fibrosis via alpha 2 adrenergic receptor-dependent inhibition of cellular senescence after renal ischemia/reperfusion [J]. *Life Sci*, 2018, 207:1-8.
- [18] Curtis FG, Vianna PT, Viero RM, et al. Dexmedetomidine and S⁺-ketamine in ischemia and reperfusion injury in the rat kidney [J]. *Acta Cir Bras*, 2011, 26(3):202-206.
- [19] Yao H, Chi X, Jin Y, et al. Dexmedetomidine inhibits TLR4/NF- κ B activation and reduces acute kidney injury after orthotopic autologous liver transplantation in rats [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:16849.
- [20] Zhang Y, Wang X, Liu Z, et al. Dexmedetomidine attenuates lipopolysaccharide induced acute lung injury by targeting NLRP3 via miR-381 [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2018, 32(11):e22211.
- [21] Zhang Q, Wu D, Yang Y, et al. Dexmedetomidine alleviates hyperoxia-induced acute lung injury via inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(5):1907-1919.
- [22] Sun Z, Lin Y, Li Y, et al. The effect of dexmedetomidine on inflammatory inhibition and microglial polarization in BV-2 cells [J]. *Neurol Res*, 2018, 40(10):838-846.
- [23] Han XR, Wen X, Wang YJ, et al. MicroRNA-140-5p elevates cerebral protection of dexmedetomidine against hypoxic-ischaemic brain damage via the Wnt/ β -catenin signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(6):3167-3182.
- [24] Li Y, Liu S. The effect of dexmedetomidine on oxidative stress response following cerebral ischemia-reperfusion in rats and the expression of intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and S100B [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23:867-873.
- [25] Ersahin T, Tuncbag N, Cetin-Atalay R. The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway [J]. *Mol Bioyst*, 2015, 11(7):1946-1954.
- [26] Liu C, Fu Q, Mu R, et al. Dexmedetomidine alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress dependent apoptosis through the PERK-CHOP-Caspase-11 pathway [J]. *Brain Res*, 2018, 15:246-254.
- [27] Lee JY. The small molecule CA140 inhibits the neuroinflammatory Response in wild-type mice and a mouse model of AD [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):286.
- [28] Imorsy SA, Soliman GF, Rashed LA, et al. Dexmedetomidine and propofol sedation requirements in an autistic rat model [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2019, 72(2):169-177.