



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

右美托咪定对心血管保护作用的研究进展

邱之韵, 王慧琳, 夏慕超, 岳颖, 顾佳慧, 缪长虹

引用本文:

邱之韵, 王慧琳, 夏慕超, 岳颖, 顾佳慧, 缪长虹. 右美托咪定对心血管保护作用的研究进展[J]. 中国临床医学, 2022, 29(1): 111-117.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20210890>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

右美托咪定在动脉瘤性蛛网膜下腔出血介入手术麻醉中的临床应用

Clinical application of dexmedetomidine in anesthesia for interventional surgery of aneurysmal subarachnoid hemorrhage

中国临床医学. 2019, 26(3): 462-466 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190144>

右美托咪定对恶心呕吐高危患者术后恶心呕吐发生影响的随机对照研究

Prophylactic efficiency of dexmedetomidine on postoperative nausea and vomiting in high-risk patients: a randomized controlled trial

中国临床医学. 2017, 24(2): 238-241 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20161215>

右美托咪啉与芬太尼用于清醒气管插管时镇静效果比较

Comparison between dexmedetomidine and fentanyl for sedation during awake tracheal intubation

中国临床医学. 2017, 24(3): 396-399 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170008>

可唤醒镇静麻醉在纤维支气管镜检查中的应用

The application of awake anesthesia on fiberoptic intubation

中国临床医学. 2017, 24(3): 481-484 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20160890>

PCSK9抑制剂在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗中的研究进展

Research progress of PCSK9 inhibitors in coronary atherosclerotic heart disease

中国临床医学. 2021, 28(3): 523-529 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210202>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20210890

· 综 述 ·

右美托咪定对心血管保护作用的研究进展



邱之韵, 王慧琳, 夏慕超, 岳颖, 顾佳慧, 缪长虹*

复旦大学附属中山医院麻醉科, 上海 200032

引用本文 邱之韵, 王慧琳, 夏慕超, 等. 右美托咪定对心血管保护作用的研究进展 [J]. 中国临床医学, 2022, 29(1):111-117. QIU Z Y, WANG H L, XIA M C, et al. Progress of cardiovascular protective effects of dexmedetomidine[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 29(1):111-117.

〔摘要〕 右美托咪定 (dexmedetomidine, DEX) 为 α_2 肾上腺素能受体 (α_2 -AR) 激动剂, 是目前临床常用的药物, 其可能通过减轻血流动力学改变、减轻氧化应激反应、抑制心肌细胞凋亡、减轻心肌炎症反应、改善心肌缺血再灌注后微循环功能障碍、保护线粒体结构和功能、抗心律失常作用等机制对围手术期患者的心血管系统产生作用。本文就右美托咪定在心血管方面的保护机制、临床应用及其导致的不良反应作一综述。

〔关键词〕 右美托咪定; 心血管系统; 临床应用

〔中图分类号〕 R 614 〔文献标志码〕 A

Progress of cardiovascular protective effects of dexmedetomidine

QIU Zhi-yun, WANG Hui-lin, XIA Mu-chao, YUE Ying, GU Jia-hui, MIAO Chang-hong*

Department of Anesthesiology, Fudan University, Zhongshan Hospital, Shanghai 200032, China

〔Abstract〕 Dexmedetomidine, an α_2 adrenoreceptor (α_2 -AR) agonist, is a commonly used drug at present, which can protect the cardiovascular system during the perioperative period. The possible mechanisms include decreasing the hemodynamic change, inhibiting cardiomyocyte apoptosis, reducing myocardial inflammatory response, improving microcirculation dysfunction after myocardial ischemia-reperfusion, protecting mitochondrial structure and function, and anti-arrhythmia. This review focuses on the mechanisms of protection, clinical applications, and adverse reactions of dexmedetomidine in the cardiovascular system.

〔Key Words〕 dexmedetomidine; cardiovascular system; clinical application

右美托咪定 (dexmedetomidine, DEX) 作为心血管疾病常用的治疗药物和围手术期药物, 具有镇静、镇痛、抗焦虑和明显抑制交感神经活性等多种药理作用, 且其主要的药物成分具有较高的选择性和内在活性。DEX 对呼吸的抑制作用较轻, 能维持非快速动眼睡眠, 且便于唤醒, 有助于患者术后恢复^[1]。美国食品药品监督管理局于 1999 年 12 月 24 日首次批准 DEX 可用于重症监护室机械通气成年患者的短期镇静 (<24 h), 并于 2008 年批准该药应用于患者围手术期的镇静作用^[2]。本文就 DEX 的药理学特征、应用于围手术

期时对心血管方面的保护作用、目前临床应用情况及相关不良反应进行综述。

1 DEX 的药理作用

DEX 是一种高效和可选择性较高的 α_2 肾上腺素能受体激动剂, 其与 α_2 受体结合的比例是 α_1 受体结合的 1 620 倍, 具有分布半衰期短、清除半衰期短、药代动力学可预测的三大特点^[3]。根据组织分布特异性和对选择性拮抗剂的亲和性, 广泛分布于中枢神经系统和外周神经系统的 α_2 肾上腺素能受体可进一步分为 α_2 -A、 α_2 -B 以及 α_2 -C^[4],

〔收稿日期〕 2021-04-21 〔接受日期〕 2021-06-30

〔基金项目〕 国家自然科学基金 (82001473)。Supported by the National Natural Science Foundation of China (82001473).

〔作者简介〕 邱之韵, 硕士生. E-mail: qiuzyun1@126.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel:021-64041990, E-mail: miaochangh@163.com

各自介导了镇静、减弱痛觉传递、抑制去甲肾上腺素释放、控制情绪、体温调节等功能,也能促进外周血管收缩以增加外周阻力。

2 DEX对心血管的保护作用

2.1 减轻血流动力学改变 由于低血压可产生不良后果,从而引起严重的并发症,所以需要避免处理由麻醉和手术等刺激引起的高血压时所导致的低血压。手术刺激和气管插管等一系列临床操作会使交感神经兴奋,从而增加交感神经活动的反射,引起血流动力学异常。交感肾上腺兴奋性增加还可能造成急性高血压、心动过速和心律不齐,导致心肌耗氧过量和缺血性心肌增加^[5]。此前国内外已有许多研究^[6-8]表明,无论是非心脏还是心脏手术中,DEX作为麻醉诱导的辅助剂,可钝化气管插管引起的血流动力学不良反应,更有效地控制患者心率和血压异常变化。

DEX在体外循环(CPB)和术后ICU时期能够稳定血压和心率^[9]。DEX具有双重作用:一方面能够抑制因手术等刺激而引起的血压波动,另一方面可使CPB和ICU时期血压和心率的波动最小化。有研究^[10]对于DEX可减少血压的波动的机制作出了解释:使用DEX作为佐剂,可有效减少血流动力学波动,并减少所需催眠药的剂量,减少术中阿片类药物的消耗。当DEX作为全静脉麻醉药物时,其剂量高达每小时10 μg/kg,而不会引起低血压或严重心动过缓。事实上,DEX通过减少用于维持麻醉的催眠药的剂量及其心血管抑制和血管扩张作用来改善心血管血流动力学。此外,DEX静脉注射可导致高峰值的血浆浓度,从而导致血压升高和心率的显著下降^[11]。

低血压和心动过缓作为临床应用DEX时最常见的不良反应,尤其接受快速注射负荷剂量的年轻患者可能会出现低血压、心动过缓或窦性阻滞等严重后果^[12]。但一系列研究^[13]表明,DEX的正确使用可降低围手术期的交感系统兴奋性,降低儿茶酚胺的浓度,从而促进血流动力学的稳定。

2.2 心脏保护作用的机制

2.2.1 抑制心肌细胞凋亡 围手术期心脏恶性事件与心肌氧供失衡和早期心肌细胞损伤密切相关,

而Bax、caspase-3和Bcl-2与细胞凋亡有关^[14]。Wang等^[15]在严重烫伤大鼠的心肌损伤模型中验证发现,心肌组织细胞水肿和炎症浸润程度可在DEX处理后减轻、细胞坏死比例降低,且更好地保证线粒体、内质网这些微观结构的完整性。Han等^[16]发现,DEX的使用可降低caspase-3的活性,恢复Bax和Bcl-2的比例,这都表明DEX可以降低心肌细胞的凋亡水平。一氧化氮-环鸟氨酸-蛋白激酶G通路、磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B/糖原合成酶激酶-3β信号通路的激活可能是促进DEX发挥心肌保护作用的重要过程,另外调节由线粒体和内质网应激介导的细胞凋亡信号也可以减少心肌细胞缺血再灌注损伤和细胞凋亡^[17]。

2.2.2 减弱心肌炎症 炎症反应是导致心肌细胞损伤的多种重要因素之一,心肌缺血再灌注损伤时常存在大量炎症细胞的浸润,加重了再灌注时的损伤。有研究^[18-19]表明,在全脑缺血再灌注损伤时,DEX主要通过降低脑内促炎因子的释放减轻中枢神经受损,同时增加超氧化物歧化酶及过氧化氢酶活性。此外,DEX与氯胺酮联合作用能够通过抑制肺部炎症因子和细胞因子的释放水平,从而产生肺保护作用^[20]。研究^[17]发现,DEX可能是基于减弱中性粒细胞的呼吸暴发作用并抑制组胺介导的钙离子信号转导和促炎症因子的表达而发挥其抗炎作用。Yang等^[21]发现,DEX不仅能下调高迁移率族蛋白B1-Toll样受体4-核因子κB的表达,降低肿瘤坏死因子-α和白细胞介素-6等促炎因子的水平,增加具有抗炎作用的白细胞介素-10的表达,还能显著降低冠状动脉血液中心肌损伤标志物肌酸激酶和乳酸脱氢酶的表达水平,这提示DEX可能通过抗炎作用发挥其保护心肌的作用。

2.2.3 减轻氧化应激 心肌缺血再灌注后产生大量自由基,发生胞膜过氧化、蛋白质变性、线粒体功能障碍等一系列由于体内自由基及抗自由基水平失衡而导致的组织损伤,进而引起细胞功能表达变化。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和丙二醛(malondialdehyde, MDA)是用于评估消除细胞中氧自由基能力的2个常用指标。其中,SOD能够参与清除氧自由基和脂性自由基,保护细胞免受活性氧类(reactive oxygen species,

ROS产生的损害,而MDA与大量产生的氧自由基一起攻击细胞膜,导致细胞死亡。Han等^[16]发现,缺血损伤会导致细胞MDA水平升高和SOD水平降低,而MDA和SOD的失衡水平能够在应用了DEX后得以部分恢复。这一结果可能与DEX能够抑制过量的氮氧化物衍生的ROS相关,表明DEX可能参与了对激活的氧化应激反应的抑制,减轻心肌细胞的氧化应激反应,从而产生保护作用。

2.2.4 保护线粒体 线粒体是心脏保护效应的最终效应器,线粒体通透性转化孔是线粒体内外信息交流的重要通道,线粒体通透性转化孔的大量开放能够改变线粒体的胶体渗透压并引起线粒体肿胀,引起细胞色素C释放水平增高,加速细胞凋亡和坏死^[22]。姜翠翠等^[23]研究发现,DEX预处理不仅能够抑制再灌注初期的线粒体通透性转化孔(mPTP)的开放,还可以使已开放的线粒体通透性转化孔关闭。

此外,大鼠实验^[17]证明,DEX可减轻由心肌线粒体结构功能损伤所导致的钙超载现象,降低线粒体内钙离子水平,提高心肌细胞中线粒体Na⁺、K⁺-ATP酶、Ca²⁺-ATP酶活性。这一保护效应在给予线粒体ATP敏感性钾通道阻滞剂后被抑制,提示DEX的保护作用的潜在机制可能是线粒体钾通道开放引起钾离子内流,改变线粒体膜电位,减少钙离子内流,减轻线粒体内部钙超载。研究^[24-25]表明,DEX的预处理可以发挥线粒体保护作用,使大鼠心肌细胞减少因ROS增加而导致的细胞凋亡。DEX通过保留线粒体膜电位来提高线粒体的偶联效率,进而阻止了H₂O₂引起的耗氧量和ROS的增加。另外,右美托咪定降低了ER应激介导的细胞死亡的3种信号通路caspase-12活性以及Grp78(葡萄糖调节蛋白78 000)和IRE1α(丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶/内切核糖核酸酶)的mRNA水平^[24],表明保护线粒体功能是DEX发挥其心脏保护作用的合理机制。

2.2.5 改善微循环功能障碍 心肌微循环障碍易导致冠状动脉血流减少,造成血流分布不均,心肌缺血情况持续加重,而心肌缺血后再灌注引发的内皮细胞损伤、微循环血栓的形成和冠状动脉痉挛是造成这一情况发生的重要原因。任小鹏等^[26]

研究发现,DEX能通过下调心肌细胞TLR4/NF-κB信号通路而减轻心肌缺血再灌注损伤程度。另有研究^[27]发现,在大鼠心脏模型的实验中,DEX通过激活Erk1/2、Akt和eNOS来改善心肌的功能,减少缺血再灌注损伤后的梗死面积;在整个心脏组织当中同时检测到了3种α₂受体亚型,DEX的心脏保护作用是由心脏α₂-肾上腺素能受体刺激后存活前PI3K/Akt信号通路的激活介导的。DEX可以减少心肌无复流区域比例,减小功能障碍的面积,改善心肌组织的循环分布。低剂量的DEX可以维持红细胞的形态,降低血流黏滞度,改善微循环,促进血流动力学的稳定。近期研究^[28]表明,DEX对于改善缺血再灌注导致的微循环障碍与内皮的α₂肾上腺素能受体的作用密不可分。另外,DEX可以促进心排血量的再分配和分流,其中皮肤、脾脏、动静脉分流中的血流量明显降低,而心脏、脑、肾脏等重要脏器中的血流量却能基本维持不变或轻度降低,这一作用能够保证重要脏器的灌注,减轻由缺血再灌注而导致的损伤^[29-31]。相关研究^[32]证明,DEX对冠状动脉血管环的调节具有双向作用和浓度依赖性,低浓度的DEX诱导冠状动脉血管松弛,而高浓度的DEX可能通过α₂肾上腺素受体的激动作用引起冠状动脉的收缩。

2.3 抗心律失常作用 外科手术术后诱发的快速性心律失常是患者围手术期死亡率上升的重要因素。作为围手术期麻醉的辅助用药,由于DEX的抗交感神经特性及对心血管的负性肌力和负性传导作用,其应用可以减少术后交界性的异位性心动过速的发生、有效降低术后心房纤颤、降低室性和室上性心动过速的发生率,对冠状动脉旁路移植术引起的窦性心动过速有良好的防治效果^[33]。另外,Hammer等^[34]临床研究发现,DEX对窦房结、房室结和传导通路均产生影响,使心率、窦房结和房室结的功能明显降低。

在非围手术期,也可将DEX作为抗心律失常药物对快速性心律失常进行治疗。有研究^[35]证明,DEX对房性和交界性快速性心律失常具有潜在的治疗作用。Chrysostomou等^[36]在研究中对对比了DEX和腺苷对折返性快速性心律失常患者的治疗作用及不良反应,结果说明DEX治疗不仅可以改

善症状, 血压降低和心动过缓等不良反应相较于腺苷也明显减少。

对于 DEX 抗心律失常的机制目前并不明确, 但存在许多假说。有研究^[37]认为可能与其激动心脏交感神经突触前膜 α_2 -AR 有关, 后者可抑制去甲肾上腺素的释放, 负性调节心脏, 从而发挥心脏保护作用; 还有研究^[38]认为, DEX 具有潜在的兴奋迷走神经的特性, 抑制 L 型 Ca^{2+} 开放, 从而改善心律失常; 另有研究^[34,39]显示, DEX 可通过延长 PR 间期、QT 间期, 缩短 QRS 间期来发挥其抗心律失常的作用。这些研究都为进一步探究 DEX 的抗心律失常电生理机制提供思路。

3 临床应用

3.1 在心血管麻醉中的应用

3.1.1 麻醉前诱导 复合应用 DEX 是心血管手术麻醉诱导常用的方式, 联合应用 DEX 可减少其他静脉麻醉药和麻醉性镇痛药用量。这不仅有利于围手术期麻醉诱导时患者的镇静和镇痛, 减少由于气管插管、动静脉穿刺等外部刺激引起明显的血压升高和心率增快等应激反应, 而且可以减少依托咪酯和阿片类药物用量, 降低不良反应的发生率。进行麻醉诱导时, 提前注射静脉麻醉药和麻醉性镇痛药会导致气管插管时产生剧烈的血流动力学波动, 因此需要在 DEX 充分发挥作用后再静注其余药物^[40]。

3.1.2 麻醉维持 DEX 与其他麻醉药或麻醉性镇痛药可产生协同作用。目前在全麻维持过程中, 持续泵注 DEX 有助于术中心率和血压的维持, 同时减少其他麻醉药物及镇痛药物的用量。在心血管手术的体外循环转流中持续泵注 DEX, 有利于转流过程中血压和血流动力学的稳定, 这对缺血性心脏病、主动脉疾病和主动脉瓣膜病变等心脏疾病患者尤为重要^[40]。在成人的冠状旁路移植术中, 由于手术和麻醉的刺激导致患者心肌缺血症状。Kabukçu 等^[41]研究发现, 在手术过程中应用 DEX 可以减轻患者心率增快、血压升高, 能够很好维持术中血流动力学稳定。另有研究^[42]发现, 围手术期使用 DEX 的患者术后一年的生存率提高, 术后不良反应的发生率降低。

3.1.3 快通道麻醉 快通道麻醉的实施需要术中静脉持续输注或在关闭胸骨时开始静脉泵注 DEX, 并根据手术进展逐渐减少其他麻醉药物的用量。这一过程不仅有助于术后气管拔管, 且可明显减轻心血管反应, 以及术后寒战、谵妄和躁动等其他不良反应的发生。若仅在全麻苏醒期给予 DEX, 应在关闭胸骨前静脉泵注 DEX, 适当减少 DEX 用量泵至手术结束, 胸骨闭合后停止给予任何麻醉药物 (瑞芬太尼除外) 和肌松药, 待肌松作用消退后, 患者神志和自主呼吸恢复满意后方可拔管^[40]。

3.2 术后 ICU 中的应用 患者在 ICU 或者麻醉术后恢复室 (PACU) 用药的理想目标是提供镇静、镇痛、抗焦虑, 同时减少对呼吸和循环系统的影响^[43]。DEX 能提高患者对气管插管和机械通气的耐受性, 使机械通气患者易于脱机, 维持血流动力学的平稳。DEX 输注降低了呼吸抑制及躁动的发生, 缩短了机械通气的时间, 并可抑制拔管时的交感神经反射, 适合在拔管过程中使用, 促进患者的早日康复。

术后持续泵入 DEX 可以提高阿片类药物的镇痛效果, 减少阿片类药物使用量及不良反应。同时, 对于术后躁动、寒战、恶心呕吐等不良反应的防治有较好效果, 有助于减少术后氧耗, 这对心血管手术患者术后恢复尤为重要。

3.3 心血管相关检查时的应用 DEX 已成功用于先天性心脏病患儿的手术室外检查 (MRI、CT、EEG、心导管等)。对于无痛的影像学检查, 仅给特定剂量的 DEX 维持即可获得满意的镇静效果。DEX 无味、无刺激的特性使其可经鼻给药, 经鼻的用量略大于静脉给药量, 约 15 min 左右起效, 药效持续约 20 min。如需要进行有创性检查, 单纯应用 DEX 无法达到理想的镇痛效果, 通常需联合使用其他镇痛方法, 不仅可缩短起效时间, 而且可部分抵消与 DEX 相关的不良反应^[44]。

3.4 术后谵妄和躁动治疗 谵妄和躁动是心血管术后常见的中枢神经系统功能障碍。目前, DEX 是临床上最常用的治疗谵妄和躁动的药物。在一项关于心脏手术后谵妄危险因素 meta 分析^[45]中, 结果列举了多项导致术后谵妄的因素, 而在

围手术期中选择 DEX 作为镇静药可以降低心脏手术患者术后谵妄的发生率。当 DEX 用于治疗谵妄和躁动时需给予负荷量, 10~15 min 静脉输注, 继之以较小剂量维持, 待患者安静或入睡 4~6 h 后可逐渐减量至停药^[46-47]。此外, 苏醒期躁动的发生率可以通过应用 DEX 得到控制, 给予负荷剂量 15 min 后, 再以小剂量维持可有效治疗苏醒期躁动。

4 不良反应

低血压和心动过缓是患者在使用 DEX 时最常见的不良反应, 迅速大剂量给药的方式容易引起左心室功能降低和血流动力学的不稳定, 输注负荷剂量的 DEX 有可能引起一过性的高血压。DEX 可能通过抑制房室传导, 导致房室传导异常患者或其他患者心脏骤停。因此, 在合并心脏传导阻滞和患有心功能不全的患者中慎用 DEX^[48]。另外, 口干舌燥、恶心、呕吐、血氧饱和度降低、肺水肿发生及肺不张等也是临床使用 DEX 时常见的不良反应。

综上所述, 虽然 DEX 存在不良反应, 但是这些不良反应能够通过剂量的控制、患者筛选和医务人员的合理应用而减少。目前尽管有较多研究表明 DEX 对临床手术的心血管系统具有保护作用, 但是仍然缺乏大样本、多中心的临床研究样本证实 DEX 对心脏的保护作用。而 DEX 能通过调节一系列通路维持心脏或非心脏手术中心血管系统的稳定, 如: 通过调节 Bax、caspase-3 和 Bcl-2 的比例来抑制心肌细胞的凋亡; 通过改变 caspase-12、及 Grp78 和 IRE1 α 的 mRNA 水平, 减少由 H₂O₂ 引起的氧耗和 ROS, 进而保护线粒体的功能; 通过激活 Erk 1/2、Akt 和 eNOS 改善机体的微循环障碍。除了稳定围手术期的血流动力学和保护重要脏器的作用, DEX 的镇静、镇痛作用使其在临床上的应用更加广泛。随着医学的逐渐发展, DEX 对于心血管系统的作用机制逐渐被阐明, 从而为临床更好地应用 DEX 提供了理论基础。

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] GERTLER R, BROWN H C, MITCHELL D H, et al. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent[J]. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2001, 14(1): 13-21.
- [2] O'NEIL T, RODGERS P E, SHULTZ C. Dexmedetomidine as adjuvant therapy for acute postoperative neuropathic pain crisis[J]. J Palliat Med, 2014, 17(10): 1164-1166.
- [3] CAKIR M, POLAT A, TEKIN S, et al. The effect of dexmedetomidine against oxidative and tubular damage induced by renal ischemia reperfusion in rats[J]. Ren Fail, 2015, 37(4): 704-870.
- [4] SCHMITZ J, HOLZGRABE U. [The development of selective α_2 -receptor agonists][J]. Pharm Unserer Zeit, 2011, 40(6): 496-502.
- [5] ZHANG X, ZHAO X, WANG Y. Dexmedetomidine: a review of applications for cardiac surgery during perioperative period[J]. J Anesth, 2015, 29(1): 102-111.
- [6] 万 军. 右美托咪定对冠心病患者围手术期心率和血压的影响[J]. 中国医学创新, 2014, 11(26): 47-49. WAN J. The influence of dexmedetomidine on perioperative period heart rate and blood pressure in coronary artery disease patients[J]. Medical Innovation of China, 2014, 11(26): 47-49.
- [7] 张 媛, 张东升, 韩 玲, 等. 右美托咪定用于妇科腹腔镜手术的临床效果观察[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(15): 113-114. ZHANG Y, ZHANG D S, HAN L, et al. Clinical effect observation of dexmedetomidine used in gynecological laparoscopic surgery[J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2019, 13(15): 113-114.
- [8] KUNISAWA T, NAGATA O, NAGASHIMA M, et al. Dexmedetomidine suppresses the decrease in blood pressure during anesthetic induction and blunts the cardiovascular response to tracheal intubation[J]. J Clin Anesth, 2009, 21(3): 194-199.
- [9] H A S H E M I A N M, A H M A D I N E J A D M, MOHAJERANI S A, et al. Impact of dexmedetomidine on hemodynamic changes during and after coronary artery bypass grafting[J]. Ann Card Anaesth, 2017, 20(2): 152-157.
- [10] PENG K, WU S, LIU H, et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjuvant for intracranial procedures: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Clin Neurosci, 2014, 21(11): 1951-1958.
- [11] WEERINK M A S, STRUYS M, HANNIVOORT L N, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine[J]. Clin Pharmacokinet, 2017, 56(8): 893-913.
- [12] DEUTSCH E, TOBIAS J D. Hemodynamic and respiratory changes following dexmedetomidine

- administration during general anesthesia: sevoflurane vs desflurane [J]. *Paediatr Anaesth*, 2007, 17(5): 438-444.
- [13] 李天佐. 右美托咪定的合理使用[J]. 药物不良反应杂志, 2020, 22(5): 280-282. LI T Z. Reasonable use of dexmedetomidine [J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2020, 22(5): 280-282.
- [14] HAN H, ZHU J, ZHU Z, et al. p-Cresyl sulfate aggravates cardiac dysfunction associated with chronic kidney disease by enhancing apoptosis of cardiomyocytes [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(6): e001852.
- [15] WANG H, ZHANG S, XU S, et al. The efficacy and mechanism of dexmedetomidine in myocardial apoptosis via the renin-angiotensin-aldosterone system [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2015, 16(4): 1274-1280.
- [16] HAN H, DAI D, HU J, et al. Dexmedetomidine improves cardiac function and protects against maladaptive remodeling following myocardial infarction [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(6): 5183-5189.
- [17] 张 杰, 熊 伟, 普玉菊, 等. 右美托咪定的心肌保护作用机制研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(14): 2863-2867. ZHANG J, XIONG W, PU Y J, et al. Research progress in myocardial protective mechanism of dexmedetomidine [J]. *Medical Recapitulate*, 2019, 25(14): 2863-2867.
- [18] 王 琴, 王 辉. 右美托咪定的器官保护作用及其机制[J]. 医学综述, 2019, 25(9): 1822-1826. WANG Q, WANG H. Organ protection effect and its mechanism of dexmedetomidine [J]. *Medical Recapitulate*, 2019, 25(9): 1822-1826.
- [19] 张晓秀, 吴海鹰, 王艳雪, 等. 右美托咪定激活Nrf2-ARE信号通路对创伤性脑损伤的抗氧化作用 [J]. 中华重症医学电子杂志(网络版), 2018, 4(2): 176-181. ZHANG X X, WU H Y, WANG X Y, et al. Antioxidant effects of dexmedetomidine in traumatic brain injury rats by activating Nrf2-ARE pathway [J]. *Chinese Journal of Critical Care & Intensive Care Medicine (Electronic Edition)*, 2019, 25(9): 1822-1826.
- [20] RAMKIRAN S, IYER S S, DHARMAVARAM S, et al. BIS targeted propofol sparing effects of dexmedetomidine versus ketamine in outpatient ERCP: a prospective randomised controlled trial [J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(5): UC07-UC12.
- [21] YANG Y F, PENG K, LIU H, et al. Dexmedetomidine preconditioning for myocardial protection in ischaemia-reperfusion injury in rats by downregulation of the high mobility group box 1-Toll-like receptor 4-nuclear factor κ B signalling pathway [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2017, 44(3): 353-361.
- [22] 薛国剑, 郝建华. 右美托咪定在心血管手术麻醉中的应用进展[J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(1): 73-77. XUE G J, HAO J H. Application progress of dexmedetomidine in anesthesia for cardiovascular surgery [J]. *Journal of Xinxiang Medical University*, 2016, 33(1): 73-77.
- [23] 姜翠翠, 夏满莉, 王 敏, 等. 右美托咪定预处理减轻离体大鼠心脏缺血/再灌注损伤的线粒体相关机制 [J]. 浙江大学学报(医学版), 2013, 42(3): 326-330. JIANG C C, XIA M L, WANG M, et al. Dexmedetomidine preconditioning protects isolated rat hearts against ischemia/reperfusion injuries and its mechanism [J]. *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)*, 2013, 42(3): 326-330.
- [24] LIU X R, 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.
- [25] WENG X, ZHANG X, LU X, et al. Reduced mitochondrial response sensitivity is involved in the anti-apoptotic effect of dexmedetomidine pretreatment in cardiomyocytes [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(4): 2328-2338.
- [26] 任小鹏, 孙春喜, 李建成, 等. 右美托咪定对大鼠心肌缺血再灌注损伤程度、炎症因子及Toll样受体4/核因子 κ B信号通路的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(12): 63-67. REN X P, SUN C X, LI J C, et al. Impact of dexmedetomidine on severity of myocardial ischemia reperfusion injury, inflammatory cytokines and TLR4/NF- κ B signaling pathway in rats [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2019, 27(12): 63-67.
- [27] 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.
- [28] DENG L, CHEN H, WEI N, et al. The cardioprotective effect of dexmedetomidine on regional ischemia/reperfusion injury in type 2 diabetic rat hearts [J]. *Microvasc Res*, 2019, 123: 1-6.
- [29] LAWRENCE C J, PRINZEN F W, DE LANGE S. The effect of dexmedetomidine on nutrient organ blood flow [J]. *Anesth Analg*, 1996, 83(6): 1160-1165.
- [30] OZTURK L, ARSLAN M, COMU F M. The effects

- of low-high doses of dexmedetomidine on erythrocyte deformability in rats[J]. Bratisl Lek Listy, 2012, 113(6): 347-349.
- [31] 吴财能, 马武华, 屠伟峰, 等. 右美托咪定对大鼠烫伤后心肌损伤的影响[J]. 广东医学, 2012, 33(8): 1050-1052. WU C N, MA W H, TU W F, et al. The effect of dexmedetomidine on myocardium injury in rats induced by thermal trauma[J]. Guangdong Medical Journal, 2012, 33(8): 1050-1052.
- [32] ZHOU S Z, LI Z M, LIU X R, et al. Bidirectional Regulatory Effects of Dexmedetomidine on Porcine Coronary Tone In Vitro [J]. Med Sci Monit, 2017, 23:1621-1626.
- [33] 郝建慧, 姚盛波, 李旭光, 等. 盐酸右美托咪定抗心律失常的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(5): 985-988. HAO J H, YAO S B, LI X G, et al. Research progress on the antiarrhythmic effect of dexmedetomidine[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2017, 17(5): 985-988.
- [34] HAMMER G B, DROVER D R, CAO H, et al. The effects of dexmedetomidine on cardiac electrophysiology in children [J]. Anesth Analg, 2008, 106(1): 79-83, table of contents.
- [35] CHRYSOSTOMOU C, BEERMAN L, SHIDERLY D, et al. Dexmedetomidine: a novel drug for the treatment of atrial and junctional tachyarrhythmias during the perioperative period for congenital cardiac surgery: a preliminary study [J]. Anesth Analg, 2008, 107(5): 1514-1522.
- [36] CHRYSOSTOMOU C, MORELL V O, WEARDEN P, et al. Dexmedetomidine: therapeutic use for the termination of reentrant supraventricular tachycardia[J]. Congenit Heart Dis, 2013, 8(1): 48-56.
- [37] 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, 1069-1070.
- [38] TOBIAS J D, CHRYSOSTOMOU C. Dexmedetomidine: antiarrhythmic effects in the pediatric cardiac patient [J]. Pediatr Cardiol, 2013, 34(4): 779-785.
- [39] CHRYSOSTOMOU C, KOMARLU R, LICHTENSTEIN S, et al. Electrocardiographic effects of dexmedetomidine in patients with congenital heart disease[J]. Intensive Care Med, 2010, 36(5): 836-842.
- [40] 中国心胸血管麻醉学会. 右美托咪定在心血管麻醉和围术期应用的专家共识(2018)[J]. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(9): 914-917. Chinese society of Cardiothoracic and Vascular Anesthesiology. Expert consensus on the application of dexmedetomidine in cardiovascular anesthesia and perioperative period(2018)[J]. Journal of Clinical Anesthesiology, 2018, 34(9): 914-917.
- [41] KABUKÇU H K, SAHIN N, TEMEL Y, et al. Hemodynamics in coronary artery bypass surgery: effects of intraoperative dexmedetomidine administration[J]. Anaesthesist, 2011, 60(5): 427-341.
- [42] JI F, LI Z, NGUYEN H, et al. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery[J]. Circulation, 2013, 127(15): 1576-1584.
- [43] MAZE M, SCARFINI C, CAVALIERE F. New agents for sedation in the intensive care unit[J]. Crit Care Clin, 2001, 17(4): 881-897.
- [44] COZZI G, NORBEDO S, BARBI E. Intranasal dexmedetomidine for procedural sedation in children, a suitable alternative to chloral hydrate[J]. Paediatr Drugs, 2017, 19(2): 107-111.
- [45] LIN Y, CHEN J, WANG Z. Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery [J]. J Card Surg, 2012, 27(4): 481-492.
- [46] LIU X, XIE G, ZHANG K, et al. Dexmedetomidine vs propofol sedation reduces delirium in patients after cardiac surgery: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials [J]. J Crit Care, 2017, 38:190-196.
- [47] LI X, YANG J, NIE X L, et al. Impact of dexmedetomidine on the incidence of delirium in elderly patients after cardiac surgery: a randomized controlled trial [J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0170757.
- [48] 蒋洪宇, 刘敬臣. 右美托咪定在心血管手术麻醉中的应用价值和进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2017, 38(5): 442-446. JIANG H Y, LIU J C. Application of dexmedetomidine in cardiovascular surgery[J]. International Journal of Anesthesiology and Resuscitation, 2017, 38(5): 442-446.

[本文编辑] 翟铨铨