

右美托咪定器官保护作用研究进展

刘先保, 张春芳, 詹鸿* (广州医科大学附属第三医院麻醉科, 广州 510150)

摘要: 右美托咪定是一种新型高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂, 广泛应用于重症医学科镇静, 也广泛应用于围术期镇静、镇痛, 其在炎症抑制、免疫调节、器官保护作用方面也显示出明显的优势。本文就右美托咪定近几年的文献, 对其器官保护作用方面进行综述。

关键词: 右美托咪定; 器官保护

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2013)10-1148-04

Research Progress of Dexmedetomidine in Organ Protection

LIU Xianbao, ZHANG Chunfang, ZHAN Hong* (Department of Anesthesiology, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, China)

ABSTRACT: Dexmedetomidine, a new kind of high selective α_2 adrenergic receptor agonist, is widely used in calm in severe medicine department, also widely used in perioperative calm and analgesic, and shows obvious advantages in analgesic, inflammatory inhibition, immune regulation and organ protection. This paper summarized the effects in the organ protection aspects for dexmedetomidine according to the literature in recent years.

KEY WORDS: dexmedetomidine; organ protection

右美托咪定是一种新型高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂, 作用于 α_2 AR受体。 α_2 AR受体广泛分布于中枢和外周神经系统及其他组织器官(血管、肝脏、肾脏、胰腺、血小板等)^[1-3]。和其他镇静剂相比, 右美托咪定具有潜在的镇痛作用^[4]; 可通过作用于蓝斑 α_2 受体诱导类似于生理睡眠作用, 并且没有呼吸抑制作用^[5-7]; 具有降低交感神经张力, 抑制去甲肾上腺素释放, 减少围手术期多种刺激引起的高血压反应^[8], 主要用于临床ICU中的镇静催眠, 也有报道右美托咪定用于神经外科、泌尿外科、体外循环以及产科分娩镇痛等^[9-13]麻醉中。但大部分临床医生还不是很熟悉右美托咪定的作用特点以及右美托咪定对器官组织的作用特点, 笔者查阅国内外基础研究及临床报道文献, 对右美托咪定在器官保护方面的作用进行综述。

1 右美托咪定肾脏保护作用研究进展

右美托咪定在肾脏缺血再灌注研究有不少文献报道, 保护肾脏作用的机制可能有 α_{2c} AR参与, 但目前仍然不是十分清楚。Gu等^[11]报道, 右美托

咪定预处理对肾脏局部缺血性损伤有细胞保护作用, 能够改善管状结构和功能, 同时预处理能够降低肾脏缺血再灌注损伤血浆中HMGB-1浓度, 降低管状细胞TLR4的表达。右美托咪定不仅有长期细胞功能保护作用, 还能增加肾脏切除患者的生存期。Fabio等^[14]建立肾脏缺血再灌注模型, 切除右肾, 左肾动脉结扎45 min, 应用氯胺酮会加剧大鼠肾功能恶化, 应用右美托咪定虽不能改善肾脏功能作用, 但能改善血肌酐结果。Bayram等^[15]在经皮肾镜激光碎石手术中静脉注射右美托咪定, 发现其不能改善术后早期CrCl, NGAL和胱抑素C水平, 但能够降低肾素水平。所以右美托咪定在肾脏保护作用, 还有一定争议, 需要更多的研究去证实。

2 右美托咪定脑保护作用研究进展

临床医疗过程中经常会碰到因失血性休克、缺血缺氧或药物等造成的脑损伤或者造成神经系统损伤。如何避免神经发育及损伤问题, 一直是众多学者研究的热点和难点。不少研究者通过建

基金项目: 广东省科技厅项目(2012B020700007)

作者简介: 刘先保, 男, 硕士, 主治医师 Tel: (020)89212354
(020)89212354 E-mail: 29896926@qq.com

E-mail: 457163589@qq.com *通信作者: 詹鸿, 男, 硕士 Tel:

立脑损伤或脑梗死等动物模型，发现右美托咪定在脑神经系统保护方面有一定优势。目前右美托咪定在脑神经保护研究方面已经成为众多学者关注的焦点。

右美托咪定对药物诱导的脑神经损伤有一定的保护作用，Robert 等^[16]研究发现，右美托咪定对异氟醚诱导的海马、丘脑和皮质损伤有一定抑制作用，并呈剂量依赖性，但这种神经保护作用可被阿替美唑减弱。正常麻醉剂量异氟醚不影响短期记忆的获得，但能诱导长期记忆损害。右美托咪定能够抑制异氟醚大脑发育损伤作用，并能够抑制异氟醚诱导的体外海马切片培养的 Caspase-3 表达，从而提供神经保护作用。Jukka 等^[17]研究了右美托咪定在局灶性脑缺血大鼠模型中神经保护作用。与对照组比较，右美托咪定降低了 73% 的皮质梗死面积，43% 的髓质梗死面积。尽管右美托咪定有轻微增加血糖浓度和降低血压作用，但能够降低梗死面积，神经保护效果优于谷氨酸拮抗剂(CGS-19775)，肾脏毒性安全性也高于 α 氨基 3-羟基 5-甲基 4-异唑丙酸盐(alpha amino 3 hydroxy 5 methyl 4 isoxazolepropionate, AMPA) 受体的拮抗剂(NBQX)。Andrea 等^[18]研究了缺失 α_2 受体亚型小鼠，建立围生期神经兴奋毒素脑损伤模型动物模型，用来阐明右美托咪定对该模型神经保护的优势。使用产后 5 d 的野性小鼠和缺失 α_2A -KO 或者 α_2C -KO 受体小鼠进行实验，随机分配接受腹腔注射右美托咪定或者磷酸盐水，腹腔注射 30 min 后，颅内注射谷氨酸拮抗剂鹅膏蕈氨酸盐，模拟围生期人类低氧造成皮质坏死和白质病变，产后 10 d 病理检查发现大脑皮质和白质有明显的病变。右美托咪定预处理使野性小鼠皮质病灶大小减少 44%，缺失 α_2C -KO 亚型小鼠皮质病灶大小减少 49%，同时右美托咪定预处理野性小鼠白质损伤减少 71%，缺失 α_2C -KO 亚型小鼠白质损伤减少 75%。然而，右美托咪定不能减少 α_2A -KO 缺失小鼠兴奋毒素导致的皮质损伤，反而增加白质病变。右美托咪定神经保护作用在 α_2A -KO 缺失的小鼠中完全失去效果，意味着这种神经保护作用是通过 α_2A 受体亚型起作用的。Philip^[19]在一例病例报告中发现，右美托咪定对症治疗异环磷酰胺诱导的神经毒性可能非常有优势，在小儿中可能更有效，是这类人群有效治疗的选择药物之一。如果使用右美托咪定，患者可能需要转入 ICU 严

密监测生命体征。当患者述说不适时，可以考虑使用辅助治疗药物苯二氮类药物减轻不适。

右美托咪定联合其他药物或其他方法能够提高脑保护作用的效果，例如，Goyagi 等^[20]研究发现，采用右美托咪定联合利多卡因治疗大鼠，其神经缺陷分数在缺血后 2 d 和 7 d 后明显降低，在 CA1 区域缺血性细胞也比较少见。但右美托咪定和利多卡因的应用不能改变 CA1 区域缺血过程中谷氨酸浓度分布曲线和去甲肾上腺素浓度下的面积。Sato 等^[21]采用右美托咪定联合低温作用于脑缺血动物模型，结果显示动物的生理和基础代谢率没有明显变化；低温组缺血前二氧化碳分压比其他组高，右美托咪定正常体温组和右美托咪定低体温组缺血前和缺血后 60 min 血糖浓度比对照组和低体温组高，各组的脑缺血期间基础代谢率相似；右美托咪定联合低温组神经缺陷分数比对照组低；右美托咪定联合正常体温组、低体温组和右美托咪定联合低体温组右海马 CA1 神经元生存率比对照组高；低体温组和联合组尾状切片缺血半球组织病理学分数与对照组相比明显降低。右美托咪定联合低温能改善短期神经病学结果，但联合方法与任何单独方法的神经保护作用相似。

Olcay 等^[22]研究评价了右美托咪定在氧化/抗氧化剂系统的神经保护作用，检测了左海马组织的 MDA、NO 的水平和 SOD、CAT 的活性表达，检测了血浆的 TNF- α 浓度水平。TUNNEL 方法计数右海马组织病理标本凋亡神经元数量。和对照组大鼠比较，注射生理盐水组海马组织 MDA、NO 水平明显增加。右美托咪定组和生理盐水组比较，海马组织 MDA、NO 水平明显降低，SOD、CAT 活性增加，血浆 TNF- α 水平明显降低，凋亡神经元数量明显减少。因此，右美托咪定对短暂全脑缺血再灌注损伤后的大鼠海马和齿状回有神经保护作用。

Sanders 等^[23]研究发现，右美托咪定以剂量依赖方式增加离体皮质神经元生存率，对抗渥曼青霉素或孢菌素导致的凋亡。特别是 $0.1\sim 100\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的右美托咪定能够剂量依赖性的能够剂量依赖性降低渥曼青霉素引起的凋亡。与对照组比较，右美托咪定干预后细胞生存率增加了 71%~141%。同样， $0.1\sim 100\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 右美托咪定有减少孢菌素导致的凋亡作用，与对照组比较，右美托咪定增加了细胞生存率 16%~32%。烟酸己可碱和碘化丙啶

染色证实了孢菌素这一结果。当所有细胞核标记烟酸已可碱, 细胞核明亮染色是神经元死亡特征, 即被证实碘化丙啶标记染色的特定细胞死亡。在体内试验中所有新生鼠存活, 异氟醚导致整个皮质神经凋亡。作者晒衣使 $25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的右美托咪定不导致神经凋亡, 但是减少了皮质异氟醚诱导 Caspase-3 表达。但是右美托咪定剂量增加并不能进一步改善这种保护作用。0.75% 异氟醚暴露下, Western blots 检测生存蛋白 pERK1, pERK2 和 Bcl-2 表达减少, 使用 $25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 右美托咪定增加了 pERK1, pERK2 和 Bcl-2 表达, 结果提示, pERK2 和 Bcl-2 表达, 提示暴露异氟醚中的右美托咪定是通过 pERK_{1/2} 和 Bcl-2 维持营养细胞信号传导。

3 右美托咪定肺保护作用研究进展

右美托咪定对肺损伤有一定保护作用, 具体机制目前还不是很清楚, 笔者研究发现^[24], 建立产后出血致 MODS 动物模型后, 应用不同浓度剂量右美托咪定干预, 抑制了炎症释放, IL-4 和 IFN- γ 明显降低, 病理检查发现肺部水肿也明显降低, 肺泡损伤减少。另有李杰等^[25]研究, 右美托咪定对 LPS 联合 IFN- γ 刺激所致肺巨噬细胞活性损伤具有一定的保护效应, 右美托咪定明显降低了 NR8383 细胞 iNOS 表达量, 此效应可能是通过 α_2 肾上腺素受体介导。Chih^[26] 也有类似的研究, 右美托咪定联合氯胺酮应用减弱了内毒素血症大鼠机械通气致肺损伤肺部炎症反应。右美托咪定联合氯胺酮降低 BALF 小鼠总细胞数和 MIP-2、IL- β 浓度, 但总蛋白浓度没有明显改变。右美托咪定联合氯胺酮降低肺部干/湿重量比, PMNs/腺泡率、MPO 活性, 降低 PGE₂、NO 和 COX-2 浓度, 能够减少肺部炎症反应。

4 右美托咪定肝脏保护作用研究进展

目前右美托咪定用于肝保护研究并不多, 可能也是通过抑制炎症因子释放作用, 保护肝组织免受损伤, 这一点在 Atakan 等^[27] 研究中得到证实, 他们用内毒素诱导建立脓毒血症大鼠模型, 在肝组织中, 中央静脉充血, 肝窦扩张和门管区炎症。这些参数在右美托咪定干预脓毒血症组表现轻微, 较模型组有明显差异。右美托咪定在实验脓毒血症大鼠有肝组织保护作用, 所以有研究者认为, 右美托咪定在治疗和脓毒血症或者其他相关局部和系统炎症的疾病致肝功能异常患者方面, 不仅有镇静作用, 还可能有器官保护作用。

5 右美托咪定心脏保护作用研究进展

右美托咪定对心脏是否产生影响, 究竟是保护还是损伤, 目前文献报道尚有争议, 但右美托咪定有稳定血流动力学作用是得到证实的。Soichiro 等^[28] 评估右美托咪定在缺血再灌注后应用是否有心脏保护作用, 主要发现: ①右美托咪定在再灌注开始时立即应用, 不影响血流动力学和冠脉血流量, 即使增加右美托咪定浓度也不影响血流动力学和冠脉血流量。②针对他们假设, 应用右美托咪定增加了心肌梗死面积。③右美托咪定和可乐定联合应用减少了单纯右美托咪定诱导的梗死面积。Volkan 等^[29] 研究提示右美托咪定预处理延长了布比卡因大鼠心脏毒性发作时间。右美托咪定预处理降低了心率和平均动脉压, 右美托咪定预处理明显延长了平均动脉压减少 25%, 50% 和 75% 的时间, 也明显延长了心率减少 25% 和 50% 的时间。右美托咪定明显降低平均动脉压, 为了阐明这种平均动脉压降低情况, 将来研究可能还要评估单独使用右美托咪定和联合正性肌力例如多巴酚丁胺在布比卡因心脏毒性的作用。

综上所述, 右美托咪定不仅广泛应用于临床麻醉镇静镇痛中, 一些基础研究显示, 在脑、肾、肝、肺等器官组织中具有抑制炎症介质释放, 减少器官组织损伤, 保护组织器官作用。人体实验研究右美托咪定器官保护作用并不多见, 有待进一步研究。总之, 右美托咪定是临床镇静镇痛有效药物, 具有潜在的减少器官组织损伤作用, 值得选择和推广。

REFERENCES

- [1] ASLAN A, CEMEK M, ESER O, et al. Does dexmedetomidine reduce secondary damage after spinal cord injury? An experimental study [J]. *Eur Spine J*, 2009, 18(3): 336-344.
- [2] FAIRBANKS C A, KITTO K F, NGUYEN H O, et al. Clonidine and dexmedetomidine produce antinociceptive synergy in mouse spinal cord [J]. *Anesthesiology*, 2009, 110(3): 638-647.
- [3] PARIS A, TONNER P K. Dexmedetomidine in anaesthesia [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2005, 18(4): 412-418.
- [4] GUO T Z, JIANG J Y, BUTTERMANN A E, et al. Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception [J]. *Anesthesiology*, 1996, 84(4): 873-881
- [5] VENN R M, HELL J, GROUNDS R M. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care [J]. *Crit Care*, 2000, 4(5): 302-308.
- [6] VENN R M, BRADSHAW C J, SPENCER R, et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit [J].

- Anaesthesia, 1999, 54(12): 1136-1142.
- [7] HUUPPONEN E, MAKSIMOW A, LAPINLAMPI P, et al. Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2008, 52(2): 289-294.
- [8] CORMACK J R, ORME R M, COSTELLO T G. The role of α_2 -agonists in neurosurgery [J]. J Clin Neurosci, 2005, 12(4): 375-378.
- [9] SOICHIRO M, TAKASUMI K, AKIRA S, et al. Deterioration of myocardial injury due to dexmedetomidine administration after myocardial ischaemia [J]. Resuscitation, 2010, 8(12): 1714-1717.
- [10] JOHN C, MARY K. Brain tissue oxygenation during dexmedetomidine administration in surgical patients with neurovascular injuries [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2010, 22(4): 336-341.
- [11] GU J, SUN P, ZHAO H, et al. Dexmedetomidine provides renoprotection against ischemia-reperfusion injury in mice [J]. Critical Care, 2011, 15(3): 153-161.
- [12] WAGN C H, WANG S L, SONG J F. The effects of combined dexmedetomidine with morphine in epidural analgesia after cesarean section [J]. Guangdong Med(广东医学), 2011, 32(15): 2044-2046.
- [13] YANG Y P. The application of dezocine combined dexmedetomidine in labor analgesia [J]. Hebei Med(河北医学), 2011, 17(7): 906-909.
- [14] FABIO G C, PEDRO T G, ROSA M V, et al. Dexmedetomidine and S(+)-ketamine in ischemia and reperfusion injury in the rat kidney [J]. Acta Cirúrgica Brasileira, 2011, 26(3): 202-206.
- [15] BAYRAM A, ESMAOGLU A, AKIN A, et al. The effects of intraoperative infusion of dexmedetomidine on early renal function after percutaneous nephrolithotomy [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2011, 55(5): 539-544.
- [16] SANDERS R D, XU J, SHU Y, et al. Dexmedetomidine Attenuates Isoflurane-induced Neurocognitive Impairment in Neonatal Rats [J]. Anesthesiology, 2009, 110(5): 1077-1085.
- [17] JUKKA J, KIRSI P, JARI K. Neuroprotection by the α_2 -adrenoceptor agonist, dexmedetomidine, in rat focal cerebral ischemia [J]. Eur J Pharmacol, 1999, 372(1): 31-36.
- [18] PARIS A, MANTZ J, TONNER P H, et al. The effects of dexmedetomidine on perinatal excitotoxic brain injury are mediated by the α_2A -adrenoceptor subtype [J]. Anesth Anal, 2006, 102(2): 456-461.
- [19] PHILIP A, TARA M, SHERRY B, et al. Successful treatment of ifosfamide neurotoxicity with dexmedetomidine [J]. J Oncol Pharm Practice, 2010, 16(4): 262-265.
- [20] GOYAGI T, NISHIKAWA T, TOBE Y, et al. The combined neuroprotective effects of lidocaine and dexmedetomidine after transient forebrain ischemia in rats [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2009, 53(9): 1176-1183.
- [21] SATO K, KIMURA T, NISHIKAWA T, et al. Neuroprotective effects of a combination of dexmedetomidine and hypothermia after incomplete cerebral ischemia in rats [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2010, 54(3): 377-382.
- [22] ESER O, FIDAN H, SAHIN O, et al. The influence of dexmedetomidine on ischemic rat hippocampus [J]. Brain Res, 2008(1218): 250-256.
- [23] SANDERS R D, SUN P, PATEL S, et al. Dexmedetomidine provides cortical neuroprotection: impact on anaesthetic-induced neuroapoptosis in the rat developing brain [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2010, 54(6): 710-716.
- [24] LIU X B, ZHAN H, ZHANG C F, et al. The effects of dexmedetomidine on lung immune and lung protection in postpartum hemorrhage induced multiple organ dysfunction syndrome [J]. Guangdong Med(广东医学), 2012, 33(8): 1053-1056.
- [25] LI J, WU Q, XU X B. The effects of dexmedetomidine on the protective inflammatory damage in pulmonary macrophage [J]. Guangdong Med(广东医学), 2010, 31(16): 2059-2061.
- [26] YANG C L, CHEN C H, TSAI P S, 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.
- [27] ATAKAN S, DILEK M, UFUK U, et al. The effect of dexmedetomidine on liver histopathology in a rat sepsis model: an experimental pilot study [J]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2010, 16(2): 108-112.
- [28] SOICHIRO M, TAKASUMI K, AKIRA K, et al. Deterioration of myocardial injury due to dexmedetomidine administration after myocardial ischaemia [J]. Resuscitation, 2010, 81(12): 1714-1717.
- [29] HANCI V, KARAKAYA K, YURTLU S, et al. Effects of dexmedetomidine pretreatment on bupivacaine cardiotoxicity in rats [J]. Reg Anesth Pain Med, 2009, 34(6): 565-568.

收稿日期: 2012-12-30

主动靶向脂质体研究进展

左勇亮¹, 肖人钟^{2*}, 王蓉蓉³ (1.九江市妇幼保健院, 江西 九江 332000; 2.江西昂泰制药有限公司, 江西 九江 332300; 3.浙江大学医学院, 杭州 310009)

摘要: 目的 介绍主动靶向脂质体最新研究进展。方法 查阅近年来国内外相关文献, 对主动靶向脂质体的表面修饰、配体选择及应用进行总结和归纳。结果 主动靶向脂质体的表面修饰有 3 种方法: 作为组份直接制备; 键合到脂质体表面; 后插入法。主动靶向脂质体可以将药物传递到靶组织、靶向细胞或靶细胞器, 提高药物的生物利用度, 而不增加对正常组织或细胞的毒性, 是近年研究最为广泛的主动靶向给药系统。结论 主动靶向脂质体是一种非常具有前途的给

作者简介: 左勇亮, 男, 药师 Tel: 15879220142 E-mail: zyld-1@163.com *通信作者: 肖人钟, 男, 硕士, 工程师 Tel: (0792)2760867 E-mail: jimmyzh@aliyun.com