



右美托咪定肺保护作用的研究进展

刘云 杨旭东*

作者单位：北京大学口腔医学院·口腔医院麻醉科，国家口腔医学中心，国家口腔疾病临床医学研究中心，口腔生物材料和数字诊疗装备国家工程研究中心，口腔数字医学北京市重点实验室

*通讯作者：杨旭东，联系方式：010-82195287，电子邮箱：kqyangxudong@163.com，通讯地址：北京市海淀区中关村南大街22号，100081

【摘要】 既往研究表明，右美托咪定可与人体肾上腺素能受体 α_2 结合，有镇静、镇痛、抑交感的作用，通过抗炎、抗氧化应激及调控细胞凋亡和自噬等作用减轻各类肺损伤。本文将围绕右美托咪定的肺保护作用进行详细而全面的综述。

【关键词】 右美托咪定；肺；肺保护；机制；进展

Research Progress on the Effects of Dexmedetomidine on Lung Protection

Yun Liu, Xudong Yang*. (Department of Anesthesiology, Peking University School and Hospital of Stomatology & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & National Engineering Research Center of Oral Biomaterials and Digital Medical Devices & Beijing Key Laboratory of Digital Stomatology, Beijing 100081, P.R. China.)

Correspondence: Xudong Yang. Tel: 010-82195287. Email: kqyangxudong@163.com. Address: No. 22, Zhongguancun South Street, Haidian District, Beijing 10081, P.R. China.

【Abstracts】 Previous studies have shown that dexmedetomidine (DEX) can bind to adrenergic receptor (AR) α_2 , have sedative, analgesic, sympathetic effects, and reduce various lung injuries by anti-inflammatory, oxidative stress and regulate apoptosis and autophagy. A detailed and comprehensive review will be conducted around the lung protective effect of DEX.

【Key words】 dexmedetomidine; lung; lung protection; mechanism; research progress

1 引言

近年来，关于右美托咪定 (dexmedetomidine, DEX) 的器官保护作用的研究越来越多^[1-10]，其中 DEX 的肺保护作用也受到了日趋增多的关注，但目前还主要集中在基础研究上，临床证据较少^[6,11-15]。本文将就 DEX 与肺保护相关的生理作用和 DEX 对各类肺损伤的保护机制进行综述。

2 右美托咪定的作用

DEX 是一种高选择性的 α_2 人体肾上腺素能受体 (adrenergic receptor, AR) 激动剂，其与 α_2 AR 结合的比例接近 $\alpha_2 : \alpha_1 = 1620 : 1$ 。DEX 的主要药理特性有：快速分布相的分布半衰期约为 6 分钟，清除半衰期约为 2 小时，蛋白结合率为 94%，

清除率为 39L/h，稳态分布容积为 118L，通过肝酶 P450 和葡萄糖苷酸化代谢，95% 通过尿排泄，4% 通过大便排泄，其静注后的血浆浓度曲线符合三房室模型。其在体内大部分被肝脏生物转化，极少部分以原形随二便排出体外^[1-3]。

1999 年，美国食品与药品管理局 (food and drug administration, FDA) 批准 DEX 应用于重症监护室 (intensive care unit, ICU) 的镇静；2000 年，Hospira (美国) 生产 DEX，商品名为 Precedex，首次在国外上市；2004 年 1 月，DEX 进入日本市场；2008 年，FDA 批准 DEX 可用于非插管患者在手术和其他操作前和 / 或术中镇静；2009 年 6 月，FDA 批准 DEX 可用于手术患者全身麻醉中气管插管和机械通气时的镇静。

目前，由于 DEX 具有剂量依赖性的镇静、镇痛、

抗焦虑、抑制交感神经系统活性、稳定心血管、减少术后谵妄和躁动、器官保护且几乎没有呼吸抑制等优点，被广泛应用于临床麻醉和ICU^[1-8]。

3 右美托咪定发挥肺保护作用时的主要生理学机制

肺是人体呼吸系统中最重要的器官，承载着呼吸调节功能、免疫功能、肺循环功能、造血功能等多种重要的功能。肺有两套供血系统，一套是机能性血管系统（即肺循环），一套是营养性血管系统。肺脏一般有3~4亿个肺泡，肺泡和肺部两套供血系统形成了极其复杂而致密丰富的微小血管网络，组成了肺脏部位血液交换和气体交换的重要微循环网络系统。肺脏独特的微循环系统中的微细血管网组成了全身血液循环的过滤器，当血管中的血液流经肺部毛细血管时，微细血管会截取血管中的颗粒物质，以防止这些大颗粒物质在身体其它重要部位造成严重危害。

如果是非蛋白的大颗粒或者细胞，则一般无法有效清除这些截取的物质，此时就容易形成肺部微小毛细血管瘀塞，造成肺部局部肺小叶呼吸膜处的微循环障碍，影响肺部呼吸膜气体交换功能和物质交换功能的正常运转，启动炎症细胞的迁移和聚集，从而导致肺部功能损伤，引发一系列的肺部并发症^[9]。因此，肺极易受到全身炎症反应和远隔器官缺血再灌注损伤（ischemia-reperfusion injury, IRI）的影响，大手术后患者更容易发生术后肺部并发症（postoperative pulmonary complications, PPCs）^[10]。

手术、创伤等会引起人体炎症反应，同时也会通过直接激活交感神经系统而引发一系列应激反应，影响患者临床预后。手术和创伤的程度决定了炎症反应的强度，同时也决定了应激反应的强度，而且炎症反应和应激反应会互相影响。适度的应激对机体是有益的，而过度的应激会导致器官功能受损，因此，降低过度的应激反应对于降低围术期一系列的并发症，例如器官功能障碍等，具有重要的作用^[7]。

目前研究发现 DEX 主要是通过抗氧化应激反应、降低炎症反应、抗凋亡、抗自噬等发挥肺保护作用^[6,11-15]。

3.1 右美托咪定通过抗氧化应激反应和降低炎症反应减轻肺损伤

围术期应激反应可进一步加重围手术期炎症反应和免疫抑制，加重机体损害。与手术相关的组织

损伤会刺激全身的炎症反应，引起细胞因子和应激激素的释放增加，加重炎症反应。过度的炎症反应不仅会给伤口愈合带来有害影响，而且还会引起一系列并发症，例如术后疼痛、疲劳、认知功能障碍以及 PPCs 等，严重影响患者预后和生存质量^[7]。在紧张、焦虑或者应激时，神经突触前膜会释放大量的儿茶酚胺类物质，DEX 可以抑制神经突触前膜对儿茶酚胺类物质的释放，起到镇静、镇痛等作用，并且可以减轻术后并发症，例如认知功能障碍、烦躁、谵妄、痛觉敏化和肺损伤等^[1,2,7,8]。

自 2009 年以来，众多体外、体内和临床试验已证实 DEX 可通过激动 α_2 AR 降低炎症细胞因子，例如肿瘤坏死因子 α （tumour necrosis factor alpha, TNF- α ）和白介素 6（interleukin-6, IL-6），来抑制炎症反应^[8]。自此，DEX 的器官保护作用成了热门话题。最初，DEX 的肺保护作用的研究，主要集中在 DEX 可以抑制炎症反应和抗氧化应激反应。而肺损伤的实质是肺组织中炎症反应失控，大量炎性因子 [如白介素 1（interleukin-1, IL-1）、白介素 4（interleukin-4, IL-4）、IL-6、白介素 8（interleukin-8, IL-8）及 TNF- α 等] 和活性氧物质（reactive oxygen species, ROS）以及多形核中性粒细胞（polymorphonuclear neutrophils, PMN）产生和聚集^[10,11]。

另外，由于活体检测氧自由基不太容易，而血浆丙二醛（malondialdehyde, MDA）是脂质过氧化物降解形成的产物，与肺损伤的程度成正比；超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）是清除氧自由基的酶类，与肺损伤的程度成反比^[12]。因此，早期的不少研究都发现，DEX 可以通过降低炎性因子 IL-6、TNF- α 等、或下调 MDA 和上调 SOD、或降低细胞间黏附分子 1（inter-cellular adhesion molecular, ICAM-1）等抗炎和抗氧化来实施肺保护作用^[10,12,13-17]。

Toll 样受体（toll-like receptors, TLRs）是一类跨膜蛋白，在调节炎症和先天免疫反应中起重要作用。随着研究深入，上游端以 TLR4 为首的信号通路也被作为更为精准的指标来研究 DEX 与肺保护的关系。在这些受体中，TLR4 广泛表达于免疫细胞和非免疫细胞，包括树突状细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、内皮细胞、上皮细胞和自然杀伤细胞。

TLR4 特异性地识别损伤或缺血组织释放的内源性分子，然后激活多种细胞内信号系统，包括髓样分化因子 88（myeloid differentiation factor 88，

MyD88)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族(细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)或 p38)和核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)。所有这些分子和通路都是肺损伤期间炎症反应的关键调节因子^[17]。韩冰等^[16]、Wang 等^[17]、Chen 等^[18]、Xue 等^[19] 国内的研究团队均通过动物实验发现 DEX 可通过抑制 TLR4/MyD88/MAPK/NF- κ B 信号通路来减轻肺损伤。

进一步研究此信号通路上又发现一些新的炎症分子线索。向 TLR4/NF- κ B 通路上游追踪到高迁移率族蛋白 1(high-mobility group box 1, HMGB1), HMGB1 是一种核内非组蛋白 DNA 结合蛋白,参与核小体结构的稳定和转录调控。2018 年 Meng 等^[20]发现 DEX 可能通过 HMGB1(HMGB1 通过与包括 TLR2 和 TLR4 在内的细胞受体结合来控制炎症反应)介导的 TLR4/NF- κ B 和 PI3K/Akt/mTOR 途径对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的急性肺损伤大鼠产生肺保护作用。

在 TLR4 下游也发现一些炎症线索。2019 年 Zhang 等^[21]发现 DEX 可通过 GSK-3 β /STAT3-NF- κ B 途径改善脂多糖诱导的急性肺损伤。2020 年 Wang 等^[22]发现在脓毒症诱导的大鼠肺损伤模型中,DEX 通过激活 MAPK/SIRT1 信号通路,减少炎症细胞因子的表达和细胞凋亡,从而减轻肺损伤。Shao 等^[23]发现 DEX 通过调节 p38 MAPK 信号通路减轻脓毒症小鼠肺损伤。

3.2 右美托咪定通过调控细胞凋亡和自噬减轻肺损伤

DEX 除了抗氧化应激、降低炎症反应外,越来越多的研究发现它还可以通过调控细胞凋亡来发挥肺保护的作用^[24-29]。

研究得较多的是凋亡家族里的 Bcl-2、Bax、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)等。Bcl-2 为抗凋亡蛋白, Bax 为促凋亡蛋白。Caspase-3 是凋亡途径中的一个关键的胱天蛋白酶, Caspase-3 水平增高促进细胞凋亡^[24,25]。

2015 年宋冬等^[26]发现 DEX 可有效减轻小鼠肺损伤,其机制可能与抑制过度内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)中未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)通路引

发的细胞凋亡有关。2015 年陈丹等^[27]和 2020 年刘贵春等^[29]都发现 DEX 可有效减轻肺损伤,其机制可能与其抑制转录因子 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein, CHOP)通路所致凋亡有关。

2017 年 Fu 等^[28]发现 DEX 处理可明显抑制大鼠的线粒体依赖性凋亡途径(细胞凋亡率、胞浆细胞色素 c 和 caspase-3 活性的增加)和体内末端脱氧核苷酸转移酶 dUTP 缺口末端标记阳性细胞的增加、caspase-3 的裂解、Bax 的上调和 Bcl-2 的下调,从而减轻肺损伤。

关于凋亡的另一类研究集中在 PI3K/Akt 信号通路^[11,20]。2016 年 Zhang 等^[30]发现缺血前预先给予 DEX 可以通过调节 PI3K/Akt/缺氧诱导因子 α (hypoxia-inducible factor α , HIF α)信号通路来保护肺。2017 年汤旭等^[31]和肖如红等^[32]研究团队均发现 DEX 通过抑制 PI3K/Akt 在肺组织中的表达从而在大鼠缺血再灌注引起的肺损伤上发挥抗炎作用,起到肺保护作用。2017 年 Zhang 等^[33]发现对肺 IRI 的大鼠给予 DEX 可以上调 HIF- α 和下调 BNIP3 和 BNIP3L 而减弱凋亡作用,从而发挥肺保护作用。

2018 年 Li 等^[13]发现小鼠肾 IRI 后引起的继发性肺 IRI,给予 DEX 可以通过调节 PI3K/Akt 信号通路而下调 Caspase-3 和 Bax 同时上调 Bcl-2 从而减轻凋亡效应而发挥肺保护作用。2020 年 Li 等^[6]对外循环大鼠给予 DEX,发现可以减轻肺组织的细胞凋亡,减轻肺 IRI,推测 DEX 也是通过激活 PI3K/Akt 信号通路而发挥肺保护作用的。

除了炎症反应信号通路、细胞凋亡信号通路外,细胞自噬也被发现介导了肺损伤。自噬是一种细胞保护机制,在内质网应激信号的作用下被激活。自噬发生于胚胎期,是组织生长和分化的基础,并参与肺泡细胞的生长和分化。能量消耗和缺氧环境是自噬的诱因。当细胞内营养和能量不足时,例如在缺氧或饥饿时,自噬就会增加,并且自噬还能进一步引发细胞凋亡^[33-35]。2017 年 Zhang 等^[33]通过检测 LC3II(自噬的生物标记物之一)发现,预先给予 DEX 可以降低 LC3II 而减轻自噬从而进一步减轻肺损伤。2018 年 Ding 等^[34]发现 DEX 可以通过减少炎症和自噬以及抑制 TLR4-NF- κ B 通路从而有效逆转 LPS 诱导的急性肺损伤(acute lung injury, ALI)。2021 年 Li 等^[35]也发现 DEX 通过抑制炎症和自噬减轻中毒性休克大鼠的肺损伤。

4 右美托咪定在各类肺损伤中的肺保护作用

4.1 急性肺损伤

急性肺损伤,又称为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),是全身炎症反应的特征表现之一,会严重影响患者的呼吸功能。急性肺损伤的病理特征是肺部失控的炎症反应使得肺泡毛细血管屏障通透性增加,从而造成弥漫性肺水肿^[36]。迄今为止,还没有有效的药物来治疗急性肺损伤。

有研究表明,DEX可通过上调肿瘤坏死因子- α 诱导蛋白-8样蛋白2(tumour necrosis factor- α -induced protein-8 like 2, TIPE 2)对脓毒症小鼠急性肺损伤起到肺保护作用^[37];DEX通过抑制NLRP3炎性小体激活减轻高氧性急性肺损伤^[38];DEX可通过抑制IL-17诱导的炎症反应减轻急性肺损伤^[39];DEX可减轻LPS诱导的小鼠急性肺损伤,其介导的抗炎的分子机制与降低MKK4、MMK3/6、ERK1/2、p38 MAPK和JNK的磷酸化,降低Elk-1、c-jun和ATF-2的活化有关,从而抑制MAPK通路^[40]。总体看来,急性肺损伤时DEX的肺保护作用主要与抑制炎症反应有关,因此,DEX可以通过抑制炎症反应发挥肺保护的作用。

4.2 呼吸机相关肺损伤

机械通气(mechanical ventilation, MV),尤其大潮气量的MV,可以通过异常的拉伸和应变导致医源性肺损伤,称为呼吸机诱导的肺损伤(ventilation induced lung injury, VILI)。VILI会引起内皮细胞的通透性改变导致肺部炎症反应^[41,42]。VILI主要表现为肺水肿,原因包括肺组织内液体生成过多及清除减少、机械力破坏了肺微循环血气屏障、肺血管通透性增加、内皮细胞及上皮细胞的破坏或凋亡、细胞间连接断裂。VILI发生的本质是由跨肺压和剪切力等机械力诱导的,以炎症细胞激活为基础的生物学损伤^[41]。Zhang^[42]等发现DEX通过上调NLRC3减轻呼吸机所致大鼠肺损伤。

4.3 肺缺血再灌注损伤

肺缺血再灌注损伤(IRI)是一个复杂的病理生理过程,通常可引起组织缺氧、细胞损伤,甚至可导致细胞死亡,究其原因主要是由于代谢的供给和需求失衡所导致的^[12]。临床上,原发性肺

IRI多发生在肺移植、肺栓塞、体外循环、肺部分切除、心肺复苏等^[43,44]。另外,肺作为一个低压力高灌注器官,在机体其他部位(例如肾脏、肝脏、小肠、骨骼肌等)发生IRI时,还可发生继发性肺IRI^[13,14,45,46]。目前认为,从细胞和分子机制上来看,肺IRI发生的原因主要包括免疫反应,补体、凝血系统或细胞凋亡途径的激活以及内皮细胞功能异常等^[11,12,43]。

临床上的肺损伤一般包括心肺复苏、肺移植、单肺通气、体外循环、肺栓塞等引起的原发性肺损伤^[7]和术中应用止血带的骨科手术等引发的继发性肺损伤。

4.3.1 原发性肺缺血再灌注损伤

至今为止,关于DEX与原发性肺损伤的临床试验相对较少,而且大多集中在胸科手术或者有肺部基础疾病的人群。2016年在Lee等^[47]做的一项纳入了50例患者的随机双盲对照研究中,研究团队对术前患有中度慢性阻塞性肺病并行肺癌手术的患者,在单肺通气时给予DEX $1.0\mu\text{g}/\text{kg}$ 的初始负荷量10分钟以上和 $0.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 的维持量,结果发现可以改善患者的氧合功能和呼吸力学。

2018年卞清明等^[48]对胸腔镜下肺癌根治术(术中需要单肺通气)患者给予保护性肺通气策略联合DEX $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ (负荷10分钟)和 $0.6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (维持至术毕),发现保护性肺通气策略联合DEX可在提高机体的氧合指数之外,还可以通过各自不尽相同的作用机制产生协同作用,从而增强抗氧化应激反应,实现肺保护作用。

4.3.2 继发性肺缺血再灌注损伤

有关DEX与继发性肺损伤的研究主要见于国内,国外相关研究很少。2017年张顺利等^[49]的一项临床研究中,共纳入了单侧下肢手术患者60名,随机分为对照组、DEX组、前列地尔组和联合用药组,发现静脉注射前列地尔及DEX对患者进行预处理,能够明显减少骨骼肌IRI及由此引起的继发性肺损伤,二者联合应用作用更强。

2017年蒋柳明等^[46]针对60例应用止血带行单侧下肢手术患者,均行腰硬联合麻醉,随机分为对照组和DEX组,每组30例。DEX组给予DEX15分钟的负荷剂量 $1\mu\text{g}/\text{kg}$,随后以 $0.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 泵注至术毕。比较两组的血清HMGB1和可溶性晚期糖基化终末产物受体(soluble receptor for advanced

glycation end products, sRAGE) 浓度, 发现对照组均高于 DEX 组。因此, 该研究团队推断对于下肢手术患者预防性给予 DEX 可降低患者止血带松开后血清 HMGB1 和 sRAGE 的水平, 进而减轻肺损伤^[46]。

2018 年毛武德等^[50]的一项随机双盲对照研究中, 共 66 例行下肢全身麻醉手术的患者随机分为 DEX 组和对照组, DEX 组给予 1 μ g/kg 持续 10 分钟后以 0.5 μ g/kg/h 的速率持续输注至术毕, 发现对照组的 IL-6、IL-8、TNF- α 、MDA 明显高于 DEX 组, 而血浆 SOD 明显低于 DEX 组, 但动脉血氧分压、二氧化碳分压、肺泡-动脉氧分压差、呼吸指数等肺功能指标两组无明显差异, 表明 DEX 能有效稳定下肢手术患者各项肺功能指标, 改善炎性指标及脂质过氧化反应指标。有关 DEX 与肢体止血带缺血再灌注引发的继发性肺损伤的关系, 国内其他学者也有相似的研究^[34], 均发现 DEX 可以减轻这种止血带引起的继发性肺 IRI。

4.4 单肺通气肺损伤

胸部外科手术经常需要单肺通气 (one-lung ventilation, OLV) 来改善手术视野和进入手术空间。然而, 由于非通气塌陷肺的肺内分流, OLV 通常与低氧血症相关。低氧血症被定义为动脉血氧饱和度 (arterial oxygen saturation, SaO₂) 的下降, 因此会导致急性缺氧性肺血管收缩 (hypoxic pulmonary vasoconstriction, HPV)^[15]。HPV 是一种重要的保护机制, 它可以将血流从未通气的肺转移到通风较好的区域, 从而维持足够的动脉氧合。在 OLV 时, 低氧血症和 IRI 较高发, 严重的氧化应激反应和多种细胞因子的分泌也时常发生^[51]。

参考文献

- [1] Bao N, Tang B. Organ-Protective Effects and the Underlying Mechanism of Dexmedetomidine[J]. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020:6136105.
- [2] Ng KT, Shubash CJ, Chong JS. The effect of dexmedetomidine on delirium and agitation in patients in intensive care: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis[J]. *Anaesthesia.* 2019; 74(3):380-392.
- [3] Peng K, Ji FH, Liu HY, et al. Effects of Perioperative Dexmedetomidine on Postoperative Mortality and Morbidity: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Clin Ther.* 2019; 41(1):138-154.e4.
- [4] Ma J, Chen Q, Li J, et al. Dexmedetomidine-Mediated Prevention of Renal Ischemia-Reperfusion Injury Depends in Part on Cholinergic Anti-Inflammatory Mechanisms[J]. *Anesth Analg.* 2020; 130(4):1054-1062.
- [5] Portelli K, Kandraju H, Ryu M, et al. Efficacy and safety of dexmedetomidine for analgesia and sedation in neonates: a systematic review[J]. *J Perinatol.* 2023 Oct 16. doi: 10.1038/s41372-023-01802-5. Epub ahead of print.
- [6] Li J, Dou X, Li D, et al. Dexmedetomidine Ameliorates Post-CPB Lung Injury in Rats by Activating the PI3K/Akt Pathway[J]. *J Invest Surg.* 2020; 33(6):576-583.
- [7] Wang K, Wu M, Xu J, et al. Effects of dexmedetomidine

Xu 等^[51]发现雾化吸入 DEX 不仅可以减少肺分流, 还可以改善 OLV 时的肺顺应性, 这可能是管理 OLV 的有效方法。Asri 等^[52]也发现 DEX 可改善成人开胸手术患者 OLV 期间的动脉氧合功能, 可作为开胸手术的麻醉剂。因此, DEX 在 OLV 时可以通过改善肺通气血流状况从而在肺损伤保护作用中起了重要作用。

4.5 钝性胸部创伤所致的肺挫伤

钝性胸部创伤在现实生活中常见于车祸, 死亡率较高。肺挫伤一般是因为胸部遭受直接或间接暴力后发生的一种常见的肺实质损伤。肺挫伤临床上表现为肺水肿、肺泡内出血和肺实质破坏。目前的研究表明肺挫伤引发肺损伤的本质也同样是抗炎因子和促炎因子的失衡, 从而导致肺泡毛细血管通透性损伤, 引发肺损伤^[53]。Ming 等^[54]发现 DEX 通过抑制 NLRP3 炎性体减轻钝性胸部创伤和失血性休克复苏所致急性肺损伤。尚未见 DEX 减轻钝性胸部创伤所致的肺损伤的临床研究。

5 结论

综上, DEX 与 α_2 AR 结合, 有镇静、镇痛、抑交感的作用, 通过抗炎、抗氧化应激及调控凋亡和自噬等作用减轻各类肺损伤。本文围绕 DEX 肺保护作用的生理学机制以及 DEX 对临床上各类肺损伤的肺保护作用进行了详细而全面的论述。DEX 的肺保护作用是围手术期器官保护的一个重要的课题, 但目前仍然缺乏高循证医学证据的临床研究, 因此, 关于 DEX 的肺保护作用的探索仍有较大的研究空间。

- on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Anaesth.* 2019; 123(6):777-794.
- [8] Bo JH, Wang JX, Wang XL, et al. Dexmedetomidine Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Sympathetic Activation and Sepsis via Suppressing Superoxide Signaling in Paraventricular Nucleus[J]. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11(12):2395.
- [9] Tanyeli A, Guzel Erdogan D, Comakli S, et al. Therapeutic effects of apocynin on ovarian ischemia-reperfusion induced lung injury[J]. *Biotech Histochem.* 2022; 97(7):536-545.
- [10] 陈月, 张加强, 孟凡民. 右美托咪定对肢体缺血再灌注诱发肺损伤的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(12):1113-1115.
- [11] 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.
- [12] Chen Y, Bian W, Xu B. Pretreatment with dexmedetomidine alleviates lung injury in a rat model of intestinal ischemia reperfusion[J]. *Mol Med Rep.* 2020; 21(3):1233-1241.
- [13] Li J, Chen Q, He X, et al. Dexmedetomidine attenuates lung apoptosis induced by renal ischemia-reperfusion injury through α 2AR/PI3K/Akt pathway[J]. *J Transl Med.* 2018; 16(1):78.
- [14] 于健, 李睿, 姚文瑜. 右美托咪啶预处理对下肢缺血再灌注致肺损伤的保护作用 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(44):3510-3514.
- [15] Bai YX, Zhang JH, Zhao BC, et al. Dexmedetomidine attenuates one-lung ventilation associated lung injury by suppressing inflammatory responses: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2021; 48(9):1203-1214.
- [16] 韩冰, 陈梦婷, 杨传铭, 等. 右美托咪啶预处理通过抑制 NLRP3 炎性小体激活减轻大鼠肠缺血再灌注诱导的急性肺损伤 [J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(12): 1857-1863.
- [17] Wang L, Ding Y, Bai Y, et al. The activation of SIRT3 by dexmedetomidine mitigates limb ischemia-reperfusion-induced lung injury[J]. *Ann Transl Med.* 2022; 10(6):319.
- [18] Chen H, Sun X, Yang X, et al. Dexmedetomidine reduces ventilator-induced lung injury (VILI) by inhibiting Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor (NF)- κ B signaling pathway[J]. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018; 18(2):162-169.
- [19] Xue BB, Chen BH, Tang YN, et al. Dexmedetomidine protects against lung injury induced by limb ischemia-reperfusion via the TLR4/MyD88/NF- κ B pathway[J]. *Kaohsiung J Med Sci.* 2019; 35(11):672-678.
- [20] Meng L, Li L, Lu S, et al. The protective effect of dexmedetomidine on LPS-induced acute lung injury through the HMGB1-mediated TLR4/NF- κ B and PI3K/Akt/mTOR pathways[J]. *Mol Immunol.* 2018; 94:7-17.
- [21] Zhang H, Sha J, Feng X, et al. Dexmedetomidine ameliorates LPS induced acute lung injury via GSK-3 β /STAT3-NF- κ B signaling pathway in rats[J]. *Int Immunopharmacol.* 2019; 74:105717.
- [22] Wang R, Xie Y, Qiu J, et al. The Effects of Dexmedetomidine in a Rat Model of Sepsis-Induced Lung Injury are Mediated Through the Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase (AMPK)/Silent Information Regulator 1 (SIRT1) Pathway[J]. *Med Sci Monit.* 2020; 26:e919213.
- [23] Shao Y, Chen X, Liu Y, et al. Dexmedetomidine alleviates lung injury in sepsis mice through regulating P38 MAPK signaling pathway[J]. *Panminerva Med.* 2021; 63(4):563-564.
- [24] Zhang YN, Chang ZN, Liu ZM, et al. Dexmedetomidine Alleviates Gut-Vascular Barrier Damage and Distant Hepatic Injury Following Intestinal Ischemia/Reperfusion Injury in Mice[J]. *Anesth Analg.* 2022; 134(2):419-431.
- [25] 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; 1701:246-254.
- [26] 宋冬, 罗梓垠, 项冰倩, 等. 右美托咪啶通过抑制 UPR 凋亡通路减轻小鼠缺血 / 再灌注肺损伤 [J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(10):1909.
- [27] 陈丹, 宋冬, 叶玉柱, 等. 右美托咪啶通过影响 CHOP 凋亡通路减轻缺血 / 再灌注肺损伤 [J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(6):1093-1098.
- [28] Fu C, Dai X, Yang Y, et al. Dexmedetomidine attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting oxidative stress, mitochondrial dysfunction and apoptosis in rats[J]. *Mol Med Rep.* 2017; 15(1):131-138.
- [29] 刘贵春, 孙凯, 付红光, 等. 右美托咪啶对老年肺癌患者单肺通气时肺损伤及 CHOP 蛋白表达的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(1):37-41.
- [30] Zhang W, Zhang JQ, Meng FM, et al. Dexmedetomidine

- protects against lung ischemia-reperfusion injury by the PI3K/Akt/HIF-1 α signaling pathway[J]. *J Anesth.* 2016; 30(5):826-833.
- [31] 汤旭, 陆克银. PI3K-Akt-HIF- α 信号通路在右美托咪定减轻大鼠肝缺血 / 再灌注致肺损伤中的作用 [J]. *北方药学*, 2017; 14(7):123-124.
- [32] 肖如红, 张忠, 米志华, 等. PI3K/Akt 信号传导通路在右美托咪定抗大鼠肢端缺血 / 再灌注致急性肺损伤中的作用 [J]. *北方药学*, 2017; 14(1):140-141.
- [33] Zhang W, Zhang J. Dexmedetomidine preconditioning protects against lung injury induced by ischemia-reperfusion through inhibition of autophagy[J]. *Exp Ther Med.* 2017; 14(2):973-980.
- [34] Ding D, Xu S, Zhang H, et al. 3-Methyladenine and dexmedetomidine reverse lipopolysaccharide-induced acute lung injury through the inhibition of inflammation and autophagy[J]. *Exp Ther Med.* 2018; 15(4):3516-3522.
- [35] Li ZB, Li GC, Qin J. Dexmedetomidine Attenuates Lung Injury in Toxic Shock Rats by Inhibiting Inflammation and Autophagy[J]. *Arch Med Res.* 2021; 52(3):277-283.
- [36] Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet.* 2021; 398(10300):622-637.
- [37] Kong Q, Wu X, Qiu Z, et al. Protective Effect of Dexmedetomidine on Acute Lung Injury via the Upregulation of Tumour Necrosis Factor- α -Induced Protein-8-like 2 in Septic Mice[J]. *Inflammation.* 2020; 43(3):833-846.
- [38] 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.
- [39] Zhang Y, Jia S, Gao T, et al. Dexmedetomidine mitigate acute lung injury by inhibiting IL-17-induced inflammatory reaction[J]. *Immunobiology.* 2018; 223(1):32-37.
- [40] Wang WB, Li JT, Hui Y, et al. Combination of pseudoephedrine and emodin ameliorates LPS-induced acute lung injury by regulating macrophage M1/M2 polarization through the VIP/cAMP/PKA pathway[J]. *Chin Med.* 2022; 17(1):19.
- [41] Felten M, Ferencik S, Teixeira Alves LG, et al. Ventilator-induced Lung Injury Is Modulated by the Circadian Clock[J]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023; 207(11):1464-1474.
- [42] Zhang B, Zhang X, Li Q, et al. Dexmedetomidine attenuates ventilator-induced lung injury in rats by up-regulating NLRC3[J]. *Ann Palliat Med.* 2020; 9(5):2474-2484.
- [43] Chen-Yoshikawa TF. Ischemia-Reperfusion Injury in Lung Transplantation[J]. *Cells.* 2021; 10(6):1333.
- [44] Wang X, Zhang B, Li G, et al. Dexmedetomidine Alleviates Lung Oxidative Stress Injury Induced by Ischemia-Reperfusion in Diabetic Rats via the Nrf2-Sulfiredoxin1 Pathway[J]. *Biomed Res Int.* 2022; 2022:5584733.
- [45] 韩佳韞, 吴俊晶, 韩超. 丙泊酚与右美托咪定全凭静脉麻醉对食管癌根治术患者肺氧合功能及肺部并发症的影响 [J]. *山东医药*, 2017, 57(5):65-67.
- [46] 蒋柳明, 周森, 卓谦, 等. 右美托咪定预先给药下调 HMGB1 和 sRAGE 水平减轻肢体缺血再灌注远隔肺损伤 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2017, 36(3):146-150.
- [47] Lee SH, Kim N, Lee CY, et al. Effects of dexmedetomidine on oxygenation and lung mechanics in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease undergoing lung cancer surgery: A randomised double-blinded trial[J]. *Eur J Anaesthesiol.* 2016; 33(4):275-282.
- [48] 卞清明, 许仄平, 王丽君, 等. 肺保护性通气策略联合右美托咪定对胸科手术患者氧化应激反应及术后肺部并发症的影响 [J]. *南京医科大学学报 (自然科学版)*, 2018, 38(4):509-513.
- [49] 张顺利, 任志明, 李建国. 前列地尔联合右美托咪定预处理对骨骼肌缺血再灌注和继发性肺损伤保护的研究 [J]. *重庆医学*, 2017, 46(4):453-455.
- [50] 毛武德, 崔秀凤, 田莲莲. 右美托咪定防治下肢手术缺血 - 再灌注致肺损伤 33 例临床研究 [J]. *中国药业*, 2018, 27(20):49-51.
- [51] Xu B, Gao H, Li D, et al. Nebulized dexmedetomidine improves pulmonary shunt and lung mechanics during one-lung ventilation: a randomized clinical controlled trial[J]. *PeerJ.* 2020; 8:e9247.
- [52] Asri S, Hosseinzadeh H, Eydi M, et al. Effect of Dexmedetomidine Combined with Inhalation of Isoflurane on Oxygenation Following One-Lung Ventilation in Thoracic Surgery[J]. *Anesth Pain Med.* 2020; 10(1):e95287.
- [53] Kartal S, Kip G, Küçük A, et al. The Effects of Dexmedetomidine and Ketamine on Oxidative Injuries and Histological Changes Following Blunt Chest Trauma[J]. *Drug Des Devel Ther.* 2020; 14:2937-2943.
- [54] Ming T, Yuan M, Kong Q, et al. Dexmedetomidine alleviates blunt chest trauma and hemorrhagic shock resuscitation induced acute lung injury through inhibiting the NLRP3 inflammasome[J]. *Mol Med Rep.* 2020; 22(3):2507-2515.