

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2022.02.13

# 右美托咪定对心肺转流下 心脏手术患者脏器损伤的影响

赵佩伊, 车 昊, 马 骏

[摘要]: 本文以心肺转流(CPB)下心脏手术脏器损伤的机制和右美托咪定(Dex)的药理作用机制为基础,整合了实验研究的新进展,系统综述了Dex对CPB心脏手术后心、脑、肾、肺等重要脏器损伤的影响的保护作用。Dex作为一种新型的麻醉辅助剂,在临床中的应用时机、剂量与治疗目的之间的联系,仍需更深入的研究。

[关键词]: 右美托咪定;体外循环;心肺转流;脏器损伤;心脏手术

## Effect of dexmedetomidine on organ injury in patients with cardiac surgery undergoing cardiopulmonary bypass

Zhao Peiyi, Che Hao, Ma Jun

Beijing Anzhen Hospital, Anesthesiology department, Beijing 100029, China

Corresponding author: Che Hao, Email: chehao52@163.com

[Abstract]: Based on the mechanism of organ injury in cardiac surgery under cardiopulmonary bypass (CPB) and pharmacological mechanism of dexmedetomidine (Dex), this paper integrated the new progress of experimental research, and systematically reviewed the protective effects of Dex on the injury of heart, brain, kidney, lung and other important organs after cardiac surgery under CPB. As a new type of anesthesia adjuvant, it is important to further explore the relationship between clinical application opportunity, dose and treatment purpose of Dex.

[Key words]: Dexmedetomidine; Extracorporeal circulation; Cardiopulmonary bypass; Organ injury; Cardiac surgery

右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)是一种新型高选择性 $\alpha_2$ -肾上腺素能受体激动剂。自从1999年被美国FDA批准应用后,Dex逐渐地在临床的围手术期麻醉和重症监护室的镇静中得到广泛的运用。心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)脏器损伤是当下心脏外科手术后影响患者预后的常见并发症,近来众多研究表明Dex在CPB手术中有减轻脏器损伤的保护作用。本文旨在综述Dex对CPB心脏手术后的心、脑、肾、肺等重要脏器损伤的影响。

### 1 Dex的药理作用机制

Dex对 $\alpha_2$ 受体的极高选择性已被受体结合实验

基金项目:北京市医院管理局重点医学专业发展计划(ZYLX201810)

作者单位:北京100029,首都医科大学第六临床医学院(赵佩伊);北京100029,首都医科大学附属北京安贞医院麻醉科(车昊、马骏)

通信作者:车昊,Email:chehao52@163.com

证实,其 $\alpha_2/\alpha_1$ 选择率为1 620,是同类药物可乐定( $\alpha_2/\alpha_1$ 选择率为220)的7~8倍,其中对 $\alpha_{2a}$ 和 $\alpha_{2c}$ 的亲合力更高<sup>[1]</sup>。 $\alpha_2$ -肾上腺素能受体激动剂被证实可调节炎症反应,主要的生理效应为显著的抗焦虑、镇痛、镇静和抑制交感神经兴奋性的作用,且对呼吸的抑制作用轻微<sup>[2]</sup>。在临床上,Dex常与阿片类药物、丙泊酚、咪达唑仑等合用,产生协同效应,减少这些药物的用量和不良反应。

当Dex作用于神经末梢时,能与钙激活型的钾离子通道结合,使钾离子的外流增加、内流减少,细胞膜超极化,从而抑制了神经纤维的活动及去甲肾上腺素的释放,抑制了大脑觉醒,产生镇静和催眠的作用。另一方面,Dex可以与G蛋白偶联的 $\alpha_2$ 受体结合,抑制腺苷酸环化酶的活性,减少环磷酸腺苷(cAMP)的合成,从而增加合成、抑制分解,这让Dex能在全身的血管、组织、器官中发挥重要的保护作用<sup>[3]</sup>。

### 2 CPB下心脏手术脏器损伤的主要机制

CPB会造成对心、肾、肺、脑等重要脏器的损害,

临床表现常为心功能及肾功能衰竭、肺水肿和肺不张、神经系统并发症,如脑中风、精神失常等,极其影响了患者的预后。CPB 下心脏手术的脏器损伤往往是多因素的,而 Dex 可通过对各损伤因素的抑制而发挥脏器保护作用。总的来说,损伤机制是 CPB 环境会导致一系列的非生理性转变,从而可能会引起炎症及氧化应激反应,导致血流动力学的紊乱,造成缺血缺氧损伤,之后缺血后再灌注也可能引起损伤<sup>[4]</sup>。

**2.1 全身炎症反应** 在炎症反应的层面上看,CPB 下心脏手术血液通常直接接触 CPB 管道,刺激炎症因子的产生,容易引发机体的炎症反应与免疫系统反应<sup>[5]</sup>。CPB 心脏手术后,炎症因子白介素(interleukin, IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$  的表达增高提示炎症反应,细胞免疫指标 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的变化提示免疫系统反应。在 CPB 的围手术期,炎症及免疫反应轻者只对局部组织器官造成损害,重者机体释放的大量炎症因子可能会导致全身炎症反应综合征,进一步导致更严重的多器官功能障碍综合征。Dex 的抗炎作用主要是通过抑制 Toll 样受体 4/核因子  $\kappa$ B (TLR4/NF- $\kappa$ B)、蛋白酪氨酸激酶 2 /信号转导与转录激活因子 3 (JAK2-STAT3) 和 核因子  $\kappa$ B/环氧合酶 2 (NF- $\kappa$ B/COX-2) 等通路来实现的<sup>[6-7]</sup>。

**2.2 氧化应激和细胞凋亡** 对于 CPB 过程中发生的氧化应激反应和细胞凋亡,抑制通路众多,其中磷脂酰肌醇 3/蛋白激酶 B (PI3K/AKT) 信号通路是主要路径。另外,研究表明 Dex 能通过抑制活性氧/c-Jun 氨基末端激酶 (ROS/JNK) 信号通路<sup>[8]</sup> 和抑制过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  共激活因子 1 信号通路<sup>[9]</sup>,来减轻氧化应激和细胞凋亡。

**2.3 对血流动力学的影响** 在 CPB 早期由于循环方式发生改变的刺激作用,会导致机体应急性地增加儿茶酚胺等应激激素的生成,进而使心脏手术患者在心跳停止前发生心率加快、室颤、心肌耗氧量增多等一系列心血管系统反应,导致血流动力学的紊乱,最后使心肌及各脏器的缺血损伤加重<sup>[10]</sup>。

**2.4 缺血再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IRI)** CPB 心脏复跳后,IRI 极易造成全身各脏器的结构及功能的损害,尤其是心、脑、肾等重要器官。IRI 病理生理过程复杂,主要与氧化应激反应和急性炎症反应相关,大量的氧自由基和炎症因子的产生加重了组织的损伤<sup>[11]</sup>。Dex 能通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 等多个信号通路,从而抑制炎症和细胞凋亡,减少活性氧的产生,减轻 IRI<sup>[12]</sup>。

### 3 Dex 对 CPB 下手术脏器损伤的保护作用

**3.1 Dex 对肾脏损伤的保护作用** CPB 心脏手术患者术后常出现不同程度的肾损伤,受损程度较轻者为一过性的肌酐增高,发生急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的风险达 30%~45%。然而,受损程度较重者甚至可能出现少尿、无尿等肾衰竭症状。CPB 下急性肾损伤的临床研究<sup>[13]</sup>,发现 CPB 心脏直视手术患者围术期的尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 及血清肌酐 (serum creatinine, SCr) 值均明显高于正常范围 (BUN 3.2~7.1 mmol/L, SCr 53~106  $\mu$ mol/L)。

Tang 等分别以大鼠和患者为研究对象探索了 Dex 对 CPB 心脏手术后 AKI 发生率的影响<sup>[14]</sup>。动物实验建立了大鼠缺血再灌注模型,Dex 预处理后,发现细胞损伤减少,缺血后的心肾功能改善,同时心肌和肾细胞的凋亡减少,内质网应激下调。临床数据也表明 Dex 预处理可减轻患者的氧化应激以及 IRI,同时降低 AKI 的发生率。一项随机对照试验将 108 例 CPB 下心脏手术患者分为 Dex 输注组和生理盐水输注组,也同样表明 Dex 能显著降低主动脉术后的 AKI 发生率,且无明显的不良反应<sup>[15]</sup>。

不仅如此,Dex 能明显降低患者的肾损伤指标水平,对 CPB 手术后肾功能有明显的保护作用。SCr 和 BUN 是反应肾功能和肾损伤的临床常用指标。有研究记录了实验组和对照组的 CPB 术后的 BUN、胱抑素 C 及 SCr 的水平曲线,发现峰值均在 T2 时刻,即肾功能损伤在回心外科监护室后 24 h 达到高峰,且 Dex 能显著降低实验组的指标水平<sup>[16]</sup>。但是,谢阳等的研究表示在术后 48 h, Dex 组的 SCr 和 BUN 水平才显著低于对照组<sup>[17]</sup>。这是因为 SCr 和 BUN 对肾损伤的反应并不敏感,故于肾损伤后 48 h 后才能检测出其浓度升高,难以早期发现并诊断急性肾损伤。

因此,张雅静等选择了中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白 (neutrophil gelatinase-associated apolipoprotein, NGAL) 及  $\beta_2$  微球蛋白等肾功能损伤的早期指标,得出 Dex 预充组的各项指标降低明显,说明 Dex 能有效抑制肾损伤<sup>[13]</sup>。张从利等以早期标志物 NGAL 和肾损伤分子-1 (kidney injury molecule-1, KIM-1) 作为判断急性肾损伤的早期生物学标志物,发现在使用 Dex 后,NGAL 和 KIM-1 的水平均显著降低,提示了 Dex 对 CPB 下冠状动脉旁路移植术患者围手术期肾功能有一定保护作用<sup>[18]</sup>。这可能与 Dex 具有的抑制交感神经兴奋,降低血管的外

周阻力,增加肾脏血流量的作用有关。

从肾脏损伤的炎性应激机制上来看,DEX 能够抑制 CPB 围术期 IL-6、TNF- $\alpha$ 、高迁移率族蛋白 B1 等炎性因子的释放,减少巨噬细胞及中性粒细胞在肾小球内的聚集,以减轻早期和晚期炎症反应。Dex 的抗炎作用具有剂量相关性,研究选择了 CPB 下室间隔缺损修补术的 60 例患儿,高剂量组手术中持续输注 0.6  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$  的 Dex,可以明显降低患者的炎性因子 IL-6 及 TNF- $\alpha$  的浓度,而低剂量组未能有效抑制炎症反应<sup>[19]</sup>。但最佳剂量值得更深入的研究,需要结合不同的手术目的及 Dex 应用时机来讨论。

**3.2 Dex 对心肌损伤的保护作用** CPB 下心脏外科手术会不可避免地造成心肌受损,检测不同时间点的机体肌酸激酶同工酶(creatin kinase isoenzyme,CKMB)、肌钙蛋白(troponin,cTn)I、cTnT 的水平均明显高于基线<sup>[20]</sup>。Xu 等的实验是通过建立大鼠心脏的缺血再灌注模型表明 Dex 可以抑制炎症反应,改善心肌的缺血再灌注损伤<sup>[21]</sup>。Pan 等的实验通过实时荧光定量聚合酶链反应表明,Dex 可降低 JAK2 和 STAT3 mRNA 的表达,降低心肌细胞凋亡率,从而抑制炎症反应和心肌细胞凋亡,减少 CPB 相关的心肌损伤<sup>[22]</sup>。

Wang 等研究了临床 86 例 CPB 主动脉夹层手术患者<sup>[23]</sup>,得出 CKMB、cTnI、C 反应蛋白、TNF- $\alpha$  在术后 12 h、24 h 及 48 h 均较对照组有明显下降,能说明 Dex 在减轻心肌损伤方面有显著作用。同时,Dex 与其他麻醉药物也有一定的协同作用。如在七氟烷麻醉处理后的瓣膜置换术中,在 CPB 前给予 Dex 能降低术后 24 h 的 cTnI 水平,在抑制炎症反应方面有协同作用<sup>[24]</sup>。

Dex 也能通过维持血流动力学的稳定来减轻心肌损伤。但应用 Dex 的时机及剂量,各研究有所差异。Chen 等研究了 Dex 的两种给药方法<sup>[25]</sup>,预处理组是麻醉前 10 min 预先给药 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Dex,以生理盐水维持;而灌注组是预先给同样剂量,再维持 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Dex。结果可得 Dex 灌注和 Dex 预处理均可减少心肌损伤及炎症氧化应激反应。然而,整个手术期间的 Dex 灌注比 Dex 预处理更有效,即在手术中可以静脉持续输注 Dex,更能维持血流动力学稳定。Sharma 等研究表明,在手术结束前使用 Dex 能减轻心血管反应,从而使血流动力学稳定<sup>[26]</sup>。陈硕等的研究提示,术后使用 Dex 也能在一定程度上降低心率及血压,减少心肌的耗氧,有利于受损心肌的恢复并且稳定血流动力学<sup>[27]</sup>。

**3.3 Dex 对脑损伤的保护作用** 心脏手术预后好

坏的重要影响因素之一便是神经系统并发症,神经系统症状可能与炎症反应的过度激活有关,能从轻微的认知功能障碍到严重的脑卒中。动物实验发现 Dex 的脑保护作用与抑制 JAK2/STAT3 途径的激活有关,这能减少炎症反应,从而减轻了 CPB 诱导的脑损伤<sup>[28]</sup>。同时,脑组织容易受到 IRI 的影响,Li 等的研究观察了 Dex 对大鼠脑 IRI 后脑组织中血清 S100 蛋白水平和细胞间粘附分子(intercellular cell adhesion molecule,ICAM)-1 表达的抑制作用<sup>[11]</sup>,发现 Dex 能减轻 IRI,抑制脑组织 NF- $\kappa\text{B}$  和 ICAM-1 的表达,其机制可能与抑制氧化应激和炎症反应有关。

研究表明<sup>[29]</sup>,CPB 手术已确定是能诱发术后认知功能障碍(post operative cognitive dysfunction,POCD)的独立危险因素,且 POCD 的发生率高达 40%~60%。一些实时的监测系统已运用于临床。术中局部脑组织氧饱和度( $r\text{ScO}_2$ )监测及术中神经监测如近红外光谱有助于预防 POCD,减轻脑的损伤,减少术后 POCD 的发生,减少患者的住院时间与花费<sup>[30]</sup>。这些监测实时地反映了一部分因素比如缺血缺氧带来的脑功能障碍,另一方面炎症损伤也是中枢神经系统损伤的机制之一。

CPB 环境的非生理性改变所引起的缺血再灌注损伤及炎症应激反应会对神经功能造成损害,继而增加 POCD 的发生风险<sup>[31]</sup>。临床研究纳入了 68 例 CPB 下心脏瓣膜置换手术患者,监测其炎性因子指标发现,术后 24 h 及 48 h Dex 组的血清 cTnI、神经元特异性烯醇化酶、S100B 水平及炎性因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、ICAM-1 水平及氧化应激介质一氧化氮等的水平均较对照组有显著减低,体现 Dex 对心肌及神经功能的保护及对炎症反应和氧化应激的抑制<sup>[32]</sup>。同时 CPB 术后使用简易精神状态检查(mini-mental state examination,MMSE)量表对认知功能做评价,发现患者认知功能损害,但 Dex 组评分降低的程度较小,提示 Dex 能减轻认知功能损害的程度。

术后谵妄(postoperative delirium,POD)也是 CPB 心脏手术后常见的神经系统并发症之一,是脑功能障碍的一种急性状态。在接受 CPB 心脏手术患者中,围手术期 Dex 对 POD 的发生率的影响尚存争议<sup>[33]</sup>。研究选取 120 例心脏瓣膜置换手术患者术中和术后输注 Dex,表明 Dex 组的患者的 ICU 时间、谵妄发生率及持续时间均明显于对照组,其 MMSE 评分明显高于对照组<sup>[34]</sup>。一项随机对照试验也对 169 名患者进行了 POD 发生率的研究,得出 Dex 可降低 POD 的发生率,减少重症监护病房以及

住院时间的结论<sup>[35]</sup>。但是,另一项随机对照试验研究了约 800 位经 CPB 的心脏外科手术患者,发现安慰剂组和 Dex 组的谵妄发生率并无显著差异,表示从麻醉诱导后输注 Dex 开始并维持输注 24 h,并没有减少 POD 的发生率<sup>[36]</sup>。

**3.4 Dex 对肺脏损伤的保护作用** 肺的缺血再灌注可能导致急性肺损伤(acute lung injury, ALI), Dex 能减轻 CPB 术后 ALI 的发生率。CPB 下心脏手术的患者氧合指数(oxygenation index, OI)水平明显低于正常值 400~500 mmHg, OI 水平越低,肺换气功能越差。肺泡-动脉氧分压差(A-aDO<sub>2</sub>)反映了肺泡和血液交换程度,水平越高,肺泡氧气入血越困难。研究发现对 CPB 下心脏瓣膜置换手术患者应用 Dex 后, OI 的水平明显高于对照组,并且 A-aDO<sub>2</sub>水平明显低于对照组,这是因为 Dex 减少了肺内分流,更有利于肺的换气和氧气入血,改善呼吸功能<sup>[37]</sup>。

Dex 的肺保护机制与抑制细胞凋亡和炎症反应有关。动物实验通过检测苏氨酸激酶(Akt)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase)-3 及 caspase-9 的表达,发现 Dex 能在转录水平上通过激活 PI3K/Akt 信号通路途径,抑制肺组织的凋亡,从而减轻大鼠 CPB 术后肺 IRI<sup>[38-39]</sup>。实验建立了大鼠 CPB 缺血再灌注模型,评估 Dex 组的肺组织病理损伤评分、免疫组化评分和细胞凋亡指数均降低,表明 Dex 减少肺组织的凋亡。

Dex 对炎性因子释放的抑制作用,其机制可能是 Dex 抑制 CPB 诱发的高迁移率族蛋白 B1 释放,降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的水平,抑制炎症反应。有实验室研究以大鼠 CPB 模型探索 Dex 减轻肺损伤的机制,表明 Dex 减轻 CPB 肺损伤也可以通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路,降低 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-17 的水平,从而减轻炎症反应<sup>[40]</sup>。有临床研究表明, Dex 可改善 CPB 手术期间的 OI,改善机体氧合,同时也能降低血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 以及丙二醛的水平,抑制 NF- $\kappa$ B 的活化,从而减轻肺部炎症反应<sup>[41]</sup>。

临床研究了 96 例心脏瓣膜手术患者,发现 CPB 术后患者的肺功能结果与炎性因子水平基本一致,再次印证了炎性因子与肺损伤的相关性。同时, Dex 的肺功能改善作用也具有剂量相关性,在麻醉诱导开始前 15 min 静脉泵注右美托咪定 0.3  $\mu$ g/(kg·h)、0.5  $\mu$ g/(kg·h) 及 0.8  $\mu$ g/(kg·h) 至手术结束,结果表明在一定范围内高剂量 Dex 组的抗炎效果更好<sup>[42]</sup>。

#### 4 小结

Dex 作为一个新型的麻醉辅助剂在 CPB 下心

脏外科手术中得到了广泛应用,众多临床试验从多种作用机制上表明 Dex 对心、脑、肾、肺等重要脏器具有保护作用。但是,具体的检测指标、应用时机及剂量上还存在着一些争议。同时, Dex 对于脑损伤后谵妄发生率的影响目前也意见不一,值得更深入的研究。

#### 参考文献:

- [1] Du X, Yu J, Mi W. The effect of dexmedetomidine on the perioperative hemodynamics and postoperative cognitive function of elderly patients with hypertension: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(43): e12851.
- [2] Sleigh J. All hands on dex [J]. *Anaesthesia*, 2012, 67(11): 1193-1197.
- [3] Rong H, Zhao Z, Feng J, et al. The effects of dexmedetomidine pretreatment on the pro- and anti-inflammation systems after spinal cord injury in rats [J]. *Brain Behavior Immunity*, 2017, 64: 195-207.
- [4] Charytan DM, Desai M, Mathur M, et al. Reduced risk of myocardial infarct and revascularization following coronary artery bypass grafting compared with percutaneous coronary intervention in patients with chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2016, 90(2): 411-421.
- [5] Plicner D, Stolinski J, Wasowicz M, et al. Preoperative values of inflammatory markers predict clinical outcomes in patients after CABG, regardless of the use of cardiopulmonary bypass [J]. *Indian Heart J*, 2016, 68(Suppl 3): S10-S15.
- [6] Yang L, Xing G, Wang L, et al. Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2015, 386(10002): 1465-1471.
- [7] Lankadeva YR, Ma S, Iguchi N, et al. Dexmedetomidine reduces norepinephrine requirements and preserves renal oxygenation and function in ovine septic acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2019, 96(5): 1150-1161.
- [8] Chen Y, Feng X, Hu X, et al. Dexmedetomidine ameliorates acute stress-induced kidney injury by attenuating oxidative stress and apoptosis through inhibition of the ROS/JNK signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 4035310.
- [9] Yu JL, Jin Y, Cao XY, et al. Dexmedetomidine alleviates doxorubicin cardiotoxicity by inhibiting mitochondrial reactive oxygen species generation [J]. *Hum Cell*, 2020, 33(1): 47-56.
- [10] Aouad MT, Zeeni C, Al Nawwar R, et al. Dexmedetomidine for improved quality of emergence from general anesthesia: a dose-finding study [J]. *Anesth Analg*, 2019, 129(6): 1504-1511.
- [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] Bao N, Dai D. Dexmedetomidine protects against ischemia and reperfusion-induced kidney injury in rats [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 2120971.
- [13] 张雅静, 芦树军, 齐庆岭. 右美托咪定预充对体外循环下心脏手

- 术患者肾功能的影响[J]. 医学信息, 2018, 31(20): 131-133.
- [14] Tang C, Hu Y, Gao J, *et al.* Dexmedetomidine pretreatment attenuates myocardial ischemia reperfusion induced acute kidney injury and endoplasmic reticulum stress in human and rat[J]. *Life Sci*, 2020, 257: 118004.
- [15] Soh S, Shim JK, Song JW, *et al.* Effect of dexmedetomidine on acute kidney injury after aortic surgery: a single-centre, placebo-controlled, randomised controlled trial[J]. *Br J Anaesth*, 2020, 124(4): 386-394.
- [16] 贾兆晋, 李秀华. 右美托咪定对体外循环冠状动脉旁路移植患者肾功能的影响[J]. 中国医药, 2019, 14(6): 847-849.
- [17] 谢阳, 杨昌建, 曹建方, 等. 右美托咪定对体外循环风湿性心脏病瓣膜置换术患者围术期肾保护作用及其机制[J]. 山东医药, 2020, 60(33): 63-66.
- [18] 张从利, 任丽, 梅玫, 等. 右美托咪定对体外循环冠状动脉旁路移植术病人炎症反应和急性肾损伤的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(4): 464-468.
- [19] 高义, 石磊, 王俊霞, 等. 不同剂量右美托咪定对婴幼儿体外循环后炎症因子的影响[J]. 河北医药, 2016, 38(2): 177-180.
- [20] 陈宏才, 徐丹兵. 右美托咪定对行冠状动脉旁路移植术患者血流动力学和心肌损伤的影响[J]. 心电与循环, 2019, 38(5): 400-403.
- [21] Xu Z, Wang D, Zhou Z, *et al.* Dexmedetomidine attenuates renal and myocardial ischemia/reperfusion injury in a dose-dependent manner by inhibiting inflammatory response[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2019, 49(1): 31-35.
- [22] Pan S, Chen Y, Zhang X, *et al.* The JAK2/STAT3 pathway is involved in dexmedetomidine-induced myocardial protection in rats undergoing cardiopulmonary bypass[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(7): 483.
- [23] Wang D, Lin Q, Du M, *et al.* Protective effect of dexmedetomidine on perioperative myocardial injury in patients with Stanford type-A aortic dissection[J]. *Rev Assoc Med Bras(1992)*, 2020, 66(12): 1638-1644.
- [24] Zhou HM, Ling XY, Ni YJ, *et al.* Pre-cardiopulmonary bypass administration of dexmedetomidine decreases cardiac troponin I level following cardiac surgery with sevoflurane postconditioning[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(8): 3623-3635.
- [25] Chen W, Wang Y, Pan Z, *et al.* Protective effects of dexmedetomidine on the ischemic myocardium in patients undergoing rheumatic heart valve replacement surgery[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5): 427.
- [26] Sharma K, Kumar M, Gandhi R. Effect of single-dose dexmedetomidine on intraoperative hemodynamics and postoperative recovery during pediatric adenotonsillectomy[J]. *Anesth Essays Res*, 2019, 13(1): 63-67.
- [27] 陈硕, 柳青青, 许治华, 等. 右美托咪定对成人体外循环心脏术后心律的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(1): 44-47.
- [28] Xiong J, Quan J, Qin C, *et al.* Dexmedetomidine exerts brain-protective effects under cardiopulmonary bypass through inhibiting the janus kinase 2/signal transducers and activators of transcription 3 pathway[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2020, 40(2): 116-124.
- [29] Patel N, Minhas JS, Chung EM. Risk factors associated with cognitive decline after cardiac surgery: a systematic review[J]. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*, 2015, 2015: 370612.
- [30] Steppan J, Hogue CW Jr. Cerebral and tissue oximetry[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2014, 28(4): 429-439.
- [31] McGuinness SP, Parke RL, Drummond K, *et al.* A multicenter, randomized, controlled phase IIIb trial of avoidance of hyperoxemia during cardiopulmonary bypass[J]. *Anesthesiology*, 2016, 125(3): 465-473.
- [32] 胡雅娟, 杜雪江, 石海霞, 等. 右美托咪定对体外循环下心脏手术患者术后认知功能及炎症因子、氧化应激介质的影响[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(1): 1-4.
- [33] Wang HB, Zhang L, Zhang Z, *et al.* Effect of intraoperative dexmedetomidine infusion on delirium in adult patients following cardiac valve surgery: a protocol of a randomized, double-blinded, and placebo-controlled study[J]. *Trials*, 2020, 21(1): 645.
- [34] 任超, 梁家立, 张勇, 等. 右美托咪定对心肺转流下瓣膜置换术后谵妄及认知功能的影响[J]. 中国体外循环杂志, 2020, 18(4): 221-224.
- [35] Likhvantsev VV, Landoni G, Grebenchikov OA, *et al.* Perioperative dexmedetomidine supplement decreases delirium incidence after adult cardiac surgery: a randomized, double-blind, controlled study[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2021, 35(2): 449-457.
- [36] Turan A, Duncan A, Leung S, *et al.* Dexmedetomidine for reduction of atrial fibrillation and delirium after cardiac surgery (DECADE): a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10245): 177-185.
- [37] 廖益永, 黄典, 袁鸿乾. 右美托咪定对体外循环下心脏瓣膜置换术患者多脏器损伤及细胞免疫功能的影响[J]. 山东医药, 2021, 61(5): 69-72.
- [38] Cao G, Zhang E. Protective effects of dexmedetomidine against pulmonary ischemia-reperfusion injury during cardiopulmonary bypass in rats[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2019, 39(8): 980-986.
- [39] 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.
- [40] 赵石磊, 曹惠鹃, 李俞羲, 等. 右美托咪定对体外循环大鼠肺组织 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2020, 40(4): 425-428.
- [41] 李帆, 黄一丹, 胡振飞, 等. 肺保护通气与右美托咪定联合应用对胸腔镜下心脏手术患者的肺保护效果[J]. 中国体外循环杂志, 2021, 19(2): 99-105.
- [42] 陈玲阳, 林仙菊, 王明仓, 等. 不同剂量右美托咪定对体外循环下心脏瓣膜手术患者肺损伤的保护作用[J]. 现代实用医学, 2018, 30(10): 1300-1302.

(收稿日期: 2021-05-17)

(修订日期: 2021-10-11)