·继续教育·

肠手术中右美托咪定保护作用的研究进展

杨静　吴友平　屠伟峰

右美托咪定(dexmedetomidine)具有镇静、抗焦虑、交感阻滞、镇痛的作用,现已广泛应用于围术期及 ICU 的镇静与镇痛[1]。近年来大量研究显示,右美托咪定可通过不同的机制对心、肺、脑、肝、肾等重要脏器发挥器官保护的作用[2]。肠道作为人体的重要器官,不仅是营养物质消化、吸收、转运的主要场所,同时也是机体重要的免疫防护部位[3]。近来一些研究也关注到右美托咪定对肠道的保护作用,本文就此做一综述。

右美托咪定的生理作用及相关机制

右美托咪定与另一种 α_2 肾上腺素能受体激动剂可乐定的化学结构相似,但右美托咪定对 α_2 受体的亲和力为可乐定的 8 倍,结合 α_2、α_1 受体的比例为 1 620∶1,具有更强的内在活性。右美托咪定可激动位于脑干蓝斑的中枢突触前和突触后 α_2 受体引发并维持非快速眼动(non-rapid eye movement, NREM)睡眠状态,从而产生镇静催眠作用[4]。右美托咪定产生的镇静效果类似于自然的睡眠状态,可以被语言或刺激唤醒[5]。单独使用右美托咪定几乎不会产生呼吸抑制,但在复合其他催眠药和镇静药时,应警惕其增加呼吸抑制的风险,需要连续的呼吸功能监测[2]。右美托咪定通过结合脊髓后角突触前与中间神经元突触后膜 α_2 受体,使细胞膜发生超级化,抑制疼痛信号下行传导至延髓-脊髓去甲肾上腺素能通路或者上行传导至脑,以减少突触前膜 P 物质和其他伤害性肽类物质的释放,从而产生镇痛作用[6]。自从 1999 年美国药品与食品管理局(FDA)批准右美托咪定用于短时间重症监护的镇静及镇痛以来,欧美对右美托咪定进行了深入的研究。2008 年右美托咪定被 FDA 批准可用于非气管插管手术患者术前及术中的镇静,2009 年又被批准用于全麻手术患者气管插管及机械通气时的镇静。此外右美托咪定还有止涎、抗寒颤和利尿等作用。近年来越来越多的研究表明,右美托咪定还可通过抗交感、抑制细胞凋亡、抑制氧化应激及炎性反应等机制产生多方面效应,可用于苏醒期躁动、滴鼻镇静、患者自控镇痛、延长脊髓或外周神经阻滞时间以及器官功能保护等[2,7~9]。

右美托咪定肠手术中保护作用的相关研究

右美托咪定对脓毒症肠损伤的保护作用　脓毒症(sepsis)是感染、创伤、休克等急危重疾病的严重并发症。美国重症医学会与欧洲重症医学会于 2016 年 2 月将脓毒症重新定义为机体对感染的反应失调而导致危及生命的器官功能障碍,是导致急危重患者死亡的主要原因之一[10]。脓毒症发生时,机体的免疫功能发生变化,肠腔内的细菌和毒素可激活肠道免疫细胞,释放出多种炎症介质导致肠黏膜损伤。肠道功能既可因为脓毒症的发展而受损,又可通过细菌及毒素移位而过度释放炎症因子,导致其他重要器官功能障碍,是多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的始动器官[11]。

郑君刚等[12]研究显示,与咪达唑仑比较,采用右美托咪定早期镇静治疗能更有效地调控机械通气脓毒症患者的肠道微循环功能,保护患者的肠屏障功能,减少肠屏障功能障碍的发生。缪丽艳等[13,14]研究显示,右美托咪定可改善脓毒症引起的大鼠肠黏膜屏障功能障碍、阻断大鼠脓毒症病程的进展,其保护作用可能与通过 α_2 肾上腺素能受体抑制 TLR4 信号通路诱导的炎症反应、下调 TNF-α、IL-lβ、IL-6 等炎性因子的表达有关。Yeh 等[15]研究显示,右美托咪定可通过减轻肠微循环障碍、减少肠黏膜细胞的死亡和紧密连接的损伤来减轻内毒素血症大鼠肠上皮屏障的破坏。

由此可见,右美托咪定可通过改善脓毒症时的微循环障碍、抑制炎症反应、减少上皮细胞凋亡和紧密连接的破坏来减轻肠黏膜屏障的破坏,发挥保护肠功能的作用。

右美托咪定对肠缺血-再灌注损伤的保护作用　当肠缺血-再灌注发生后,肠黏膜屏障的完整性遭到严重破坏,表现为肠系膜血管收缩、血流减少,同时肠上皮的通透性增加、肠黏膜水肿,严重者可发生菌群失调及细菌移位,甚至进展为肠源性败血症和 MODS 而危及患者生命[16,17]。

Zhang 等[18]对不同时间、不同剂量的右美托咪定用于大鼠肠缺血-再灌注损伤的研究显示,右美托咪定预处理可在一定范围内呈剂量依赖性对抗肠缺血-再灌注损伤,除氧化应激与炎症指标丙二醛(MDA)、髓过氧化物酶(MPO)降低外,血清中二胺氧化酶(DAO)水平、回肠黏膜、蛋白酶 caspase-3 的活性和回肠黏膜细胞的凋亡指数也显著低于未使用右美托咪定的大鼠,并且以 5 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ 效应最大,而在缺血-再灌注发生后再给药则无此作用,此研究表明右美托咪定是通过激活肾上腺素能 α_2 受体,抑制炎症反应和肠上皮细胞的凋亡来减轻肠缺血-再灌注损伤。而 Kiliç

DOI:10.12089/jca.2018.01.023
基金项目:国家自然科学基金(81501647)
作者单位:510010　南方医科大学附属广州总医院麻醉科
通信作者:屠伟峰,Email:wftuyx02@163.com

等[19]的研究显示，兔缺血-再灌注术后静脉注射右美托咪定 10 μg/kg，再以 10 μg·kg^{-1}·h^{-1}持续输注 30 min 后，右美托咪定还可升高超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)，升高总抗氧化水平，降低总氧化水平，通过抑制肠组织的细胞损伤以发挥肠保护作用。另有类似研究显示，右美托咪定预处理可以抑制肠缺血-再灌注损伤时 SOD、谷胱甘肽(GSH)浓度的降低及 MDA、一氧化氮(NO)、MPO 浓度的升高[20]，可有效减少肠缺血-再灌注后炎性因子的产生，降低血浆中肠型脂肪酸结合蛋白(I-FABP)浓度[21,22]，减少 NO、TNF-α 和 IL-6 浓度[23]，进一步显示了右美托咪定对炎症反应的调控及在肠缺血-再灌注损伤中的保护作用。在 Zhang 等[24]的研究中，对肠缺血-再灌注大鼠预先腹腔注射右美托咪定，除可增加抗氧化酶活性、减少 caspase-3 免疫反应性、抑制炎症蛋白 MCP7、PAR2 表达外，还可抑制 P-JAK、P-STAT1 和 P-STAT3 蛋白表达，这提示右美托咪定可能通过 JAK/STATs 通路发挥肠道保护的作用。此外，与丙泊酚比较，研究显示麻醉剂量的右美托咪定减轻大鼠肠缺血-再灌注损伤的效应更佳[25]

由此可见，右美托咪定可通过激活 α_2 受体发挥抗炎、抗凋亡作用，减轻肠缺血-再灌注损伤。

右美托咪定对腹部手术术后肠蠕动功能的影响　腹部手术常导致肠蠕动功能受损，进而导致患者出现恶心、呕吐、腹胀等不适，并且可能使肠道吻合口的恢复和痊愈延迟，极大地增加了患者的痛苦。现有关研究显示，右美托咪定对胃肠蠕动功能存在影响，但结论尚不一致，仍需进一步研究。

1. 右美托咪定抑制肠蠕动。动物实验表明，右美托咪定呈剂量依赖性地抑制大鼠胃肠道运动，但是相比吗啡抑制程度较轻[26,27]。在一项对健康志愿者应用相当于 ICU 患者最大镇静剂量的右美托咪定的临床研究中，右美托咪定也表现出了对胃肠道运动功能的抑制作用[28]。离体实验研究显示，右美托咪定能够通过激活突触前膜的肾上腺素能 α_2 受体，导致乙酰胆碱从胆碱能神经纤维末梢释放减少，从而引起胃肠道蠕动功能减弱[29]。

2. 右美托咪定不抑制肠蠕动。与上述研究相反，Cho 等[30]研究显示，术中持续输注右美托咪定可促进肠道运动，减少腹腔镜胃切除术患者住院时间，可能机制为右美托咪定的抗交感作用和阿片节约效应。近来一项对 60 例经腹腔镜行结肠癌根治术患者围术期应用右美托咪定的研究显示，右美托咪定可促进结肠癌根治术后胃肠功能恢复，缩短肠麻痹时间[31]。

右美托咪定用于其他病理状态时的肠保护作用　除了脓毒症肠损伤与肠缺血-再灌注损伤外，Erdogan 等[32]体外及体内研究显示，右美托咪定可通过增加 Th2 途径的 IL-4、IL-10 水平以及减少 Th17 通路的 IL-23 水平发挥抗炎作用，可以全身循环及组织特异性方式下调炎症免疫应答，对术前或术后炎性肠病患者有益。研究还显示了右美托咪定预处理可减轻 CPB 下心脏瓣膜置换术患者的肠黏膜损伤[33,34]，保护肝门阻断选择性肝叶切除患者和行肝癌切除术肝硬化患者的肠损伤及肝损害[35,36]，呈剂量依赖性地减轻大鼠自体原位肝移植术后的肠道损伤[37]，对术后腹腔粘连也具有显著的预防作用[38]，其机制可能与抑制氧化应激反应及减轻组织炎症有关。此外，右美托咪定还可降低重症急性胰腺炎大鼠交感神经活性、保护肠黏膜屏障[39]。在浅麻醉的大鼠模型下，右美托咪定除了能预防手术应激和疼痛相关的心动过速和高血压外，还可恢复肠黏膜和肌肉的灌注小血管密度，防止肠黏膜和肌肉的微循环血流量的减少，保护肠道的微循环状态[40]。

小　结

大多数研究都已证实右美托咪定可通过多重机制在不同的病理状态下起到肠保护的作用。然而，研究大多是基于动物实验且研究数量较少，同时右美托咪定对于肠道保护作用的机制未完全阐明，仍需要更深入的研究和更多的临床试验进一步验证。在兼顾右美托咪定的镇静、镇痛和器官保护等其他作用的同时，探究右美托咪定不同的给药时机、合适的用药剂量及用药策略，以期将来为临床用药提供更加可靠性的指导。

参 考 文 献

[1] Mantz J, Josserand J, Hamada S. Dexmedetomidine: new insights. Eur J Anaesthesiol, 2011, 28(1): 3-6.

[2] Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. Clin Pharmacokinet, 2017, 56(8): 893-913.

[3] Han H, Wang HL, Yu XZ, et al. Gastrointestinal dysfunction/failure and critical care medicine. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, 2008, 30(2): 224-227.

[4] Nelson LE, Lu J, Guo T, et al. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. Anesthesiology, 2003, 98(2): 428-436.

[5] Tanskanen PE, Kyttä JV, Randell TT, et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjuvant in patients undergoing intracranial tumor surgery: a double-blind, randomized and placebo-controlled study. Br J Anaesth, 2006, 97(5): 658-665.

[6] Paris A, Tonner PH. Dexmedetomidine in anaesthesia. Curr Opin Anaesthesiol, 2005, 18(4): 412-418.

[7] Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. N Engl J Med, 2005, 353(13): 1332-1341.

[8] MacArthur RD, Miller M, Albertson T, et al. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. Clin Infect Dis, 2004, 38(2): 284-288.

[9] Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, et al. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. Crit Care Med, 2002, 30(10): 2249-2254.

[10] Singer M，Deutschman CS，Seymour CW，et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA，2016，315(8)：801-810.

[11] Deitch EA. Role of the gut lymphatic system in multiple organ failure. Curr Opin Crit Care，2001，7(2)：92-98.

[12] 郑君刚，王俊，王伟飞，等. 右美托咪定镇静对机械通气脓毒症患者肠屏障功能的影响. 中华急诊医学杂志，2016，25(9)：1176-1179.

[13] 缪丽艳. 右美托咪定对脓毒症大鼠肠道损伤的保护效应. 福建医科大学，2015.

[14] Chen Y，Miao L，Yao Y，et al. Dexmedetomidine ameliorate CLP-Induced rat intestinal injury via inhibition of inflammation. Mediators Inflamm，2015，2015：918361.

[15] Yeh YC，Wu CY，Cheng YJ，et al. Effects of dexmedetomidine on intestinal microcirculation and intestinal epithelial barrier in endotoxemic rats. Anesthesiology，2016，125(2)：355-367.

[16] Mitsuoka H，Schmid-Schönbein GW. Mechanisms for blockade of in vivo activator production in the ischemic intestine and multi-organ failure. Shock，2000，14(5)：522-527.

[17] Stallion A，Kou TD，Latifi SQ，et al. Ischemia/reperfusion：a clinically relevant model of intestinal injury yielding systemic inflammation. J Pediatr Surg，2005，40(3)：470-477.

[18] Zhang XY，Liu ZM，Wen SH，et al. Dexmedetomidine administration before，but not after，ischemia attenuates intestinal injury induced by intestinal ischemia-reperfusion in rats. Anesthesiology，2012，116(5)：1035-1046.

[19] Kiliç K，Hanci V，Selek S，et al. The effects of dexmedetomidine on mesenteric arterial occlusion-associated gut ischemia and reperfusion-induced gut and kidney injury in rabbits. J Surg Res，2012，178(1)：223-232.

[20] 赵京禹，费翔，郭徽，等. 右美托咪定预处理对小鼠肠缺血再灌注损伤的作用研究. 现代生物医学进展，2014，14(35)：6823-6826.

[21] 张瑛，钟文晖，王爱忠. 右美托咪定对缺血-再灌注大鼠肠黏膜屏障功能的影响. 上海交通大学学报(医学版)，2014，34(4)：487-490，506.

[22] 汪海金，吴涯雯，岳芳. 右美托咪定预处理对大鼠肠缺血再灌注损伤的影响. 广东医学，2016，37(10)：1460-1462.

[23] Sun Y，Gao Q，Wu N，et al. Protective effects of dexmedetomidine on intestinal ischemia-reperfusion injury. Exp Ther Med，2015，10(2)：647-652.

[24] Zhang XK，Zhou XP，Zhang Q，et al. The preventive effects of dexmedetomidine against intestinal ischemia-reperfusion injury in Wistar rats. Iran J Basic Med Sci，2015，18(6)：604-609.

[25] 段常鹏，解雅英，于建设. 右美托咪定与异丙酚对大鼠肠缺血再灌注损伤影响的比较. 中华麻醉学杂志，2015，35(7)：837-839.

[26] Asai T，Mapleson WW，Power I. Differential effects of clonidine and dexmedetomidine on gastric emptying and gastrointestinal transit in the rat. Br J Anaesth，1997，78(3)：301-307.

[27] Asai T，Mapleson WW，Power I. Interactive effect of morphine and dexmedetomidine on gastric emptying and gastrointestinal transit in the rat. Br J Anaesth，1998，80(1)：63-67.

[28] Iirola T，Vilo S，Aantaa R，et al. Dexmedetomidine inhibits gastric emptying and oro-caecal transit in healthy volunteers. Br J Anaesth，2011，106(4)：522-527.

[29] Herbert MK，Roth-goldbrunner S，Holzer P，et al. Clonidine and dexmedetomidine potently inhibit peristalsis in the Guinea pig ileum in vitro. Anesthesiology，2002，97(6)：1491-1499.

[30] Cho JS，Kim HI，Lee KY，et al. Effect of intraoperative dexmedetomidine infusion on postoperative bowel movements in patients undergoing laparoscopic gastrectomy：a prospective，randomized，placebo-controlled study. Medicine (Baltimore)，2015，94(24)：e959.

[31] 周斌，肖凡，陈勇，等. 围术期应用右美托咪定对结肠癌根治术后肠麻痹的影响. 临床麻醉学杂志，2016，32(4)：328-332.

[32] Erdogan Kayhan G，Gul M，Kayhan B，et al. Dexmedetomidine ameliorates TNBS-induced colitis by inducing immunomodulator effect. J Surg Res，2013，183(2)：733-741.

[33] 张颖，赵其宏，顾尔伟，等. 右美托咪定对 CPB 下心脏瓣膜置换术患者肠黏膜损伤的影响. 中华麻醉学杂志，2015，35(2)：154-157.

[34] 赵其宏，张颖，王南海，等. 右美托咪定对心脏瓣膜置换术患者肠黏膜损伤的影响. 临床麻醉学杂志，2015，31(10)：976-979.

[35] Wang ZX，Huang CY，Hua YP，et al. Dexmedetomidine reduces intestinal and hepatic injury after hepatectomy with inflow occlusion under general anaesthesia：a randomized controlled trial. Br J Anaesth，2014，112(6)：1055-1064.

[36] 谭务林，华赟鹏，黄婵燕，等. 右美托咪啶对肝硬化患者围手术期消化功能的影响. 中华普通外科学文献电子版，2016，10(3)：200-204.

[37] 王宜衡，蔡珺，余小芳，等. 右美托咪啶预处理对大鼠自体原位肝移植术后肠道损伤的影响. 中山大学学报(医学科学版)，2013，34(6)：845-850.

[38] Kuru S，Bozkirli OB，Barlas AM，et al. The preventive effect of dexmedetomidine against postoperative intra-abdominal adhesions in rats. Int Surg，2015，100(1)：87-95.

[39] 张璐瑶，聂垚，童智慧，等. 盐酸右美托咪定调节重症急性胰腺炎大鼠自主神经功能对肠黏膜屏障的影响. 肠外与肠内营养，2014，21(6)：372-376.

[40] Yeh YC，Sun WZ，Ko WJ，et al. Dexmedetomidine prevents alterations of intestinal microcirculation that are induced by surgical stress and pain in a novel rat model. Anesth Analg，2012，115(1)：46-53.

(收稿日期：2017－03－14)