

综 述

DOI:10.13406/j.cnki.cyxh.002967

右美托咪定在危重症中的炎症调控作用与机制研究进展

李克锋, 徐 昉

(重庆医科大学附属第一医院重症医学科, 重庆 400016)

【摘要】危重症患者炎症免疫的动态性改变通常贯穿整个疾病的发生发展。在动态监测下实行免疫调控是未来重症患者治疗的一个方向。右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)是一种咪唑类衍生物,是一种具有强选择性的 α_2 -肾上腺素能受体激动剂,具有抗焦虑、镇静和止痛作用。由于其兼具镇痛镇静作用,且无明显呼吸抑制风险,有利于重症患者合作性或半清醒式镇静,通常被用于重症监护室内的轻、中度镇静,并得到广泛认可。同时,DEX 又兼具抗炎、抗氧化和抗凋亡等免疫调控作用,在重症患者异常炎症免疫状态下具有潜在的治疗价值。目前,DEX 在脓毒症、急性呼吸窘迫综合征及其他脏器功能损伤在内的免疫调控作用备受人们关注,本文就 DEX 在重症患者中的免疫调控作用及其机制的研究进展作一综述。

【关键词】右美托咪定;炎症免疫;危重症

【中图分类号】R392.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-06-23

The effect and mechanism of inflammatory regulation of dexmedetomidine in critically ill patients

Li Kefeng, Xu Fang

(Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】The dynamic changes of inflammatory immunity in critically ill patients usually run through the occurrence and development of the disease. Immunoregulation under dynamic monitoring will be a future direction in the treatment of severe patients. Dexmedetomidine (DEX), a derivative of imidazole, is a strongly selective α_2 -adrenergic agonist with anti-anxiety, sedative and analgesic effects. Due to its combined analgesic and sedative effects and no obvious risk of respiratory depression, it is beneficial to cooperative or semi-conscious sedation in severe patients. It is usually used for mild to moderate sedation in intensive care unit and widely recognized. At the same time, DEX also has anti-inflammatory, antioxidant, anti-apoptosis and other immune regulatory effects, and has potential therapeutic value in severe patients with abnormal inflammatory immune state. At present, the immunomodulatory effects of DEX in sepsis, acute respiratory distress syndrome and other organ damage have attracted much attention. In this paper, the research progress of the immunomodulatory effects of DEX in severe patients and its mechanism are reviewed.

【Key words】dexmedetomidine; inflammatory immunity; critical illness

危重症患者炎症免疫的动态性改变通常贯穿整个疾病的发生发展。脓毒症、急性呼吸窘迫综合征及其他脏器功能损伤的内在免疫机制及其靶向性治疗是目前备受关注的重点。虽然拮抗炎症因子、免疫刺激治疗、炎症信号通路干预等研究尚处在起步阶段且存在争议,但在动态监测下实行免疫调控仍旧是未来重症患者治疗的一个方向。右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)是一种咪唑类衍生物,是一种具有强选择性的 α_2 -肾上腺素能受体(α_2 -adrenergic receptors,

α_2 -AR)激动剂,具有抗焦虑、镇静和止痛作用。由于其兼具镇痛镇静作用,且无明显呼吸抑制风险,有利于重症患者合作性或半清醒式镇静,通常被用于重症监护室(intensive care unit, ICU)内的轻、中度镇静,并得到广泛认可。同时,DEX 又兼具抗炎、抗氧化和抗凋亡等免疫调控作用,在重症患者异常炎症免疫状态下具有潜在的治疗价值。现就 DEX 在重症患者中的免疫调控作用及机制研究进展作一综述。

1 DEX 的临床药理学特点

DEX 在体内不能直接作用于阿片类受体,其与 α_1 -、 α_2 -肾上腺素能受体选择性结合的比例为 1:1 620。 α_2 -AR 主要有 α_2A 、 α_2B 和 α_2C 3个亚型。研究表明, α_2A 受体主要与镇

作者介绍:李克锋,Email:1569723689@qq.com,

研究方向:脓毒症中的肺脏免疫调控机制研究。

通信作者:徐 昉,Email:xufang828@126.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81873928)。

优先出版:https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20211221.2054.030.html

(2021-12-23)

静、镇痛、降低交感神经兴奋性以及影响胰岛素分泌相关; $\alpha 2B$ 受体与控制寒战、镇痛及血管收缩相关;而 $\alpha 2C$ 受体涉及认知、感觉、运动过程及肾上腺髓质分泌等相关调控机制。DEX 的镇静作用与减少中枢去甲肾上腺素释放有关;其镇痛作用则主要是通过与 C 类神经纤维、脊髓表面的 $\alpha 2A$ -AR 和 $\alpha 2C$ -AR 相结合,调节腺苷环化酶、钾离子通道及 N 型钙离子通道活性等发挥作用。DEX 还能与咪唑啉受体结合,参与血压调节、神经保护和记忆等生理过程。在 ICU 使用 DEX 治疗时,持续输注时间、患者器官功能状态(肝功能、肾功能)等应作为判别镇静水平、药物剂量调整的重要因素。

2 DEX 对危重症的炎症调控作用与机制

在 ICU 中,严重感染、创伤、休克、烧伤及大手术都是导致脓毒症常见的病因。而脓毒症可进一步发展为多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。在有感染因素参与的危重症疾病中,病原体引发的异常免疫反应从失控的炎症到免疫抑制,被认为是导致 ICU 高死亡率的重要原因^[1]。目前研究提出持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征(persistent inflammation immunosuppression catabolism syndrome, PICS)作为一种机制框架来解释危重症炎症免疫与代谢紊乱的潜在病理生理机制^[2]。其中持续炎症和免疫抑制是其机制的重要组成部分。

新观点认为,DEX 对危重症具有炎症调控作用。体内外研究表明 DEX 对多种病理因素所致机体损伤有保护作用。DEX 用于接受非体外循环冠脉搭桥手术的患者可发挥稳定血流动力学和减少炎症的作用^[3];可减轻 LPS 对肠微循环和肠上皮屏障的影响^[4]。DEX 亦能改善脓毒性休克血管阻力和心脏收缩能力,降低静脉回流压力^[5],进而降低乳酸水平^[6]。可见,DEX 对常见脓毒症、ARDS 等危重症具有治疗性作用,其机制主要涉及炎症抑制、抗凋亡、抗氧化应激等主要病理生理环节。

2.1 DEX 的炎症抑制作用

2.1.1 依赖 TLR4/MyD88/MAPK/NF- κ B 信号通路的抗炎作用 Toll 样受体 4(Toll-like receptors 4, TLR4)介导的信号通路包括髓样细胞分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖性途径和非 MyD88 依赖性途径。MyD88 依赖性途径是通过其与 TLR4 相互作用,最终活化核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)这一炎症反应中心环节,引起多种炎症细胞因子释放。研究发现,DEX 可抑制腹腔注射 LPS 构建脓毒症诱导的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)小鼠模型炎症反应^[7];降低 LPS 诱导的脓毒症心肌功能障碍模型小鼠 NF- κ B p65、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteine-specific proteinase, caspase)-3、caspase-8、白介素(interleukin, IL)-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 和磷酸化信号转导和转录活化因子 3(phos-

phorylated signal transducer and activator of transcription 3, p-STAT3)表达,减轻心肌损伤^[8];降低盲肠结扎穿孔术(cecal ligation puncture, CLP)诱导的肺损伤模型 NF- κ B p65 活性、血浆炎症介质(TNF- α 和 IL-6)表达,并降低其死亡率,这一作用依赖于 TLR4/MyD88/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/NF- κ B 信号通路,且独立于 $\alpha 2$ -AR(育亨宾不能逆转上述作用)^[9-10]。同时,NF- κ B 抑制剂(Bay11-7085)与 DEX 对脓毒症还具有协同作用,能降低血浆 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达及模型死亡率^[11]。此外,在闭塞左前降支动脉构建心肌缺血再灌注模型发现,DEX 预处理可部分抑制炎症,减轻心肌缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤,这一作用涉及 $\alpha 2$ -AR 激活所介导的 HMGB1-TLR4-MyD88-NF- κ B 下调,且与 CyrillicB 信号通路相关^[12]。另有研究表明,DEX 通过抑制 MAPK 的表达,调控炎症,发挥器官保护作用^[13-15]。综上所述,DEX 在脓毒症、急性肺损伤、急性心肌损伤等重症疾病中可发挥减轻炎症免疫反应的作用,其机制可能与 TLR4/MyD88/MAPK/NF- κ B 通路下调相关,但是 DEX 的这一作用是否与 $\alpha 2$ -AR 相关尚存在争议。

2.1.2 抑制 NLRP3 炎性小体激活介导的炎症 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)是 NOD 样受体的重要成员之一,可与含有 Caspase 募集结构域(caspase recruitment domain, CARD)的凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein of CARD, ASC)和 caspase-1 形成 NLRP3 炎性小体。NLRP3 可刺激 caspase-1 的活化并促进 IL-1 β 、IL-18 等密切相关的促炎细胞因子释放,参与急性肺损伤、缺血再灌注损伤等危重症发生发展。研究表明,DEX 可抑制高氧诱导肺损伤肺组织 NLRP3 炎性小体活化,下调 IL-1 β 和 IL-18 表达^[16-17]。研究表明,右美托咪啶通过减少炎症反应,对大鼠的创伤失血性休克复苏介导的 ALI 发挥保护作用是通过抑制 NLRP3 信号通路实现的^[18]。也有研究表明 DEX 在肺泡巨噬细胞中可通过改善 HMGB1-NLRP3 炎性体-AMPK 信号通路发挥其免疫保护作用^[17]。同时,线粒体 ROS 亦能影响 NLRP3 炎性小体的激活,LPS 和三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)诱导的 NLRP3 炎性体激活可降低线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, $\Delta\Psi_m$)。DEX 可抑制线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生和 $\Delta\Psi_m$ 降低,进而抑制 NLRP3 炎性小体激活所介导的 IL-1 β 、IL-18 和 TNF- α 释放^[19]。综上所述,DEX 可通过抑制 NLRP3 信号通路,减轻高氧刺激、缺血再灌注等引起的急性肺损伤,这为 DEX 的具体炎症免疫保护作用机制提供了更多证据。

2.1.3 $\alpha 7nAChR$ 依赖性胆碱能途径介导的抗炎作用 烟碱乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor, nAChRs)是配体门控的阳离子通道,其蛋白五聚物亚型源于 9 个 α ($\alpha 2 \sim \alpha 10$)和 3 个 β ($\beta 2 \sim \beta 4$)子单元,在调节胆碱能抗炎信号通路中发挥重要作用。目前 $\alpha 7$ -烟碱乙酰胆碱受体($\alpha 7$ -nicotinic

acetylcholine receptor, $\alpha 7nAChR$) 是被研究最多的子类型之一, 直接通过 $\alpha 7nAChR$ 主要神经递质乙酰胆碱能抑制细胞因子释放。DEX 通过涉及迷走神经和 $\alpha 7nAChR$ 依赖机制的胆碱能抗炎途径减轻大鼠全身炎症反应和重症急性胰腺炎引起的局部胰腺损伤^[19]。Kang K 等^[7]研究发现 DEX 预处理通过激活 $\alpha 7nAChR$ 抑制了 LPS 诱导的肾脏细胞凋亡和炎症反应。又有研究发现, $\alpha 7nAChR$ 拮抗剂 α -真菌毒素(α -bungarotoxin, α -Bgt)可阻断 DEX 对脓毒症诱导的器官功能损伤模型(肺损伤^[10]、AKI^[7]和心功能障碍^[8]等)的保护性作用, 表明 DEX 对脓毒症炎症反应的抑制作用部分通过 $\alpha 7nAChR$ 依赖性胆碱能抗炎途径实现^[10]。

2.1.4 通过调控 JAK2/STAT3 信号通路减轻组织炎症级联反应 Janus 激酶 2/信号转导因子和转录活化因子 3(janus kinase 2/STAT3, JAK2/STAT3)信号通路是多种炎症细胞因子信号转导的共同通路之一, 广泛参与细胞增殖分化、凋亡和炎症等过程。STAT3 是一个关键的转录因子, 因其诱导炎症因子(IL-6 和 TNF- α)表达的能力, 参与炎症疾病过程。研究表明, DEX 预处理可抑制 LPS 诱导的 STAT3 磷酸化^[20]。肾缺血再灌注损伤时, DEX 降低 JAK2/STAT3 的表达及其磷酸化, 下调细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)的表达, 减少 TNF- α 、IL-6 的表达, 并导致 IL-10 表达大幅度增加^[21]。由此可见, DEX 具有 STAT3 依赖性的抗炎作用^[7], 可通过调控 JAK2/STAT3 信号通路, 减轻组织炎症级联反应, 发挥免疫保护作用^[7, 21-22]。

2.1.5 其他 DEX 的炎症抑制作用还可通过调控其他信号通路实现。研究发现, DEX 临床镇静剂量可逆转脓毒症下调的质膜微囊蛋白表达, 有助抑制炎症途径^[23]。DEX 还可通过限制晚期糖基化终产物(receptor for advanced glycation end-products, RAGE)途径^[24]来减轻不同脓毒症器官功能障碍模型的炎症损伤。

2.2 DEX 的抗凋亡作用

2.2.1 对 Bax/Bcl-2 表达的调控作用 细胞凋亡是由于细胞接受了各种凋亡信号, 在基因调控下发生细胞死亡的过程, 受许多细胞内基因和细胞外因子的调节, 而 Bcl-2 家族是最主要的凋亡调控基因之一。Bax(促凋亡因子)和 Bcl-2(抗凋亡因子)是 B 淋巴细胞瘤-2 基因(b-cell lymphoma-2, Bcl-2)家族 2 个重要的凋亡调控因子。Bcl-2 和 Bax 在线粒体凋亡通路和 caspases 激活中起着关键作用。细胞内 Bax/Bcl-2 表达水平的比例变化决定细胞是否发生凋亡及其凋亡的严重程度。同时, caspase-3 和 caspase-8 的 caspase 裂解级联在诱导细胞凋亡中起重要作用。DEX 可抑制高氧诱导的肺组织细胞凋亡, Bax 和 cleaved caspase-3 水平升高以及 Bcl-2 水平明显下降^[16]。研究又发现, DEX 通过抑制 p53 激活的 Bax 表达来抑制细胞凋亡, 同时还抑制 caspase-3 和 caspase-8, 这一作用可能通过 $\alpha 7nAChR$ 依赖性机制实现^[7]。此外, DEX 上调

Bax、下调 Bcl-2 和 $\Delta\Psi_m$ 等, 亦显示其对氧化应激所诱导的程序性细胞死亡的保护作用, 这与 $\alpha 2$ -肾上腺素受体的激活有关^[25]。

2.2.2 增强 PI3K/Akt 信号通路活性 磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)细胞内信号传导途径具多种生物学作用, 在促进细胞存活、生长与增殖以及抵抗缺血再灌注损伤等中发挥关键作用。PI3K/Akt 信号通路能促进 Bax 相关诱导细胞死亡蛋白的磷酸化失活以及抗凋亡蛋白 Bcl-2 等的合成抑制细胞内的凋亡通路。Akt 被上游信号传导因子(PI3K-1)激活时, 它可激活 Akt 的功能性下游靶标糖原合酶激酶(glycogen synthase kinase, GSK)-3 β 磷酸化(p)(GSK-3 β)。DEX 预处理通过激活 PI3K/Akt 信号通路, 通过抑制缺血再灌注损伤诱导的细胞凋亡, 发挥对糖尿病大鼠心肌保护作用^[26]。研究发现, DEX 可通过 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路级联反应引起 Bcl-2/Bax 的表达比例变化, 减少 caspase-3 表达, 发挥抗凋亡作用, 减少心、脑等缺血再灌注损伤^[27-28]; 还可通过抑制 PI3K/Akt/磷酸化雷帕霉素靶蛋白抗体(phospho-mTOR, mTOR)通路, 促进细胞自噬, 清除受损线粒体, 减轻氧化应激和凋亡^[29]。此外, 缝隙连接是细胞之间信号传导和交流的重要结构, 并与凋亡信号传导相关。Luo CF 等^[30]发现, DEX 的抗凋亡作用与缝隙连接蛋白 32(connexin 32, Cx32)功能具有密切联系, 这一作用与 PI3K/Akt 信号通路的激活密不可分。

2.3 DEX 的抗氧化应激作用

2.3.1 通过抑制 NO 信号通路抗氧化应激 NO 信号通路在氧化应激反应中发挥重要作用。体内诱导 NO 合成的一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)包括神经型 NOS(neuronal NOS, nNOS)、内皮型 NOS(endothelial NOS, eNOS)和诱导型 NOS(inducible NOS, iNOS)3 种。iNOS 仅在炎症和氧化应激等病理条件下合成, 其诱导生成的 NO 与细胞凋亡、细胞坏死等有关; eNOS 诱导生成的 NO 对细胞有保护作用, 可抑制白细胞和血小板聚集。DEX 可抑制 iNOS 反应活性, 促进 eNOS 表达, 研究表明, DEX 抑制心肌缺血再灌注损伤的作用是通过提高 eNOS/NO/蛋白激酶 G 信号通路活性实现的^[31]。然而, 关于 DEX 对 NOS 活性调节的作用也有不一致发现。Sugita S 等^[32]发现 DEX 能改善肾脏缺血再灌注损伤(血尿素氮和尿肌酐水平下降), iNOS 活性下调, eNOS 则并无变化。

2.3.2 降低活性氧对细胞的破坏 “高氧”是诱发组织器官损害的又一重要因素。氧化应激可导致 DNA、蛋白质和脂质结构和功能的永久性改变。ROS 包括超氧阴离子、 H_2O_2 等, 被认为是缺血/缺氧性损伤的一个重要因素。ROS 可快速地影响膜脂质、酶以及其他重要的细胞成分, 从而导致细胞死亡。DEX 可逆转 H_2O_2 诱导的 A549 细胞 p-mTOR 和 E-钙黏蛋白下调, 防止了 H_2O_2 诱导的 ROS 生成、细胞色素 C 释放和细胞周期停滞, 与 mTOR/细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)1/2 途径激活有关^[29]。丙二醛(malon-

aldehyde,MDA)是 ROS 介导的脂质过氧化的重要产物,是氧化损伤最重要的生物标志物。DEX 可降低高氧诱导的肺组织中 ROS 和 MDA 水平,提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)活性,提高抗氧化防御能力^[6]。DEX 还通过调节 miR-199a/HIF-1 的抗氧化活性,抑制 PC12 细胞的氧化损伤^[33]。研究又发现,DEX 亦能通过葡萄糖调节蛋白、胱天蛋白酶-12 等重要信号分子,调节线粒体和内质网应激介导的细胞凋亡信号通路,减弱因内质网应激所致细胞受损或内质网相关性死亡^[34]。研究还证实,DEX 增强 H₂O₂ 攻击过程中 E-钙黏蛋白(细胞之间附着必不可少表面黏附分子)表达,保护肺泡上皮细胞免受细胞连接处的损伤^[25],维持上皮屏障完整性。此外,MIP-2 是一种 CXC 趋化因子,在急性肺损伤时向肺内募集炎性细胞起关键作用,DEX 可明显抑制高氧诱导的支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid,BALF)炎性细胞增加,降低 TNF- α 和 MIP-2 水平^[16]。

2.3.3 激活 Nrf2 信号通路提高抗氧化能力 核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2 related factor 2,Nrf2)与抗氧化反应因素结合,激活多个编码 II 期解毒酶的基因,其下游靶基因可以抑制细胞凋亡。氧化应激可导致 Nrf2 成核减少,而 Nrf2 可增加血红素加氧酶 1(heme oxygenase,HO-1)和 NQO1 基因的表达。1 项研究发现,DEX 通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路,抑制炎症、氧化应激和细胞凋亡,从而保护 WRL-68 细胞免受缺氧和葡萄糖剥夺/复氧诱导的损伤^[35]。研究表明,DEX 可通过 α 2-AR 抑制 GSK-3 β 磷酸化过程的激活,激活丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶 1(mitogen-activated protein kinase phosphatase 1,MKP-1)/Nrf2 信号通路,提高抗氧化能力,结果减轻氧化应激和细胞凋亡^[36-37]。Lan JL 等^[38]还发现 Nrf2 可通过介导 NF- κ B 激活使 DEX 在急性炎症性内脏痛大鼠模型中发挥镇痛作用。

3 总结与展望

重症患者免疫功能障碍是 MODS 的重要组成部分,而且免疫炎症反应紊乱在危重症疾病发生发展过程中发挥重要的作用。许多免疫治疗措施在重症疾病诊疗过程中取得了不少进步,然而,受制于免疫监测手段缺乏特异度及敏感度,大部分免疫治疗措施效果不理想。而且许多治疗措施仍需大样本、多中心的临床研究验证。未来可能通过对各指标动态监测以及合理应用能够更好地评估和改善重症患者机体的免疫状态,改变目前危重症领域免疫治疗相对窘迫的现状。而且,随着基因和代谢等各种组学的发展,从分子和细胞层面来诠释疾病的发生和转归成为可能。寻找更多危重症免疫疗法和探索危重症免疫调控机制可能成为以后发展的方向。DEX 具有抗炎、抗氧化应激损伤、抗凋亡、保护组织器官免受缺血再灌注损伤等免疫保护作用,为其在脓毒症、心脏手术、休克、创伤等危重症中的免疫保护治疗提供了理论依据。DEX

对危重症的炎症调控作用的机制主要集中在通过一系列信号通路,如 TLR4/MyD88/MAPK/NF- κ B 信号通路、 α 7nAChR 依赖性胆碱能途径、JAK2/STAT3 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、NO 信号通路、MKP-1/Nrf2 信号通路等发挥作用。但 DEX 的保护作用各种机制之间如何影响,有何联系,互相之间有无“触发剂-调节介质-终末效应器”的通路仍有待研究。另外,右美托咪定在临床上主要发挥镇静镇痛的作用,然其作为一种非免疫治疗措施在临床上广泛应用,是否会给免疫力相对正常的患者带来不可预期的免疫状态改变目前仍缺乏研究,因此 DEX 给患者免疫状态可能带来的影响值得关注。

参 考 文 献

- [1] Chen J,Wei HM. Immune intervention in sepsis[J]. Front Pharmacol,2021,12:718089.
- [2] Mira JC,Gentile LF,Mathias BJ,et al. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness,and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome[J]. Crit Care Med,2017,45(2):253-262.
- [3] Zhai WQ,Yang LM,Sun P,et al. Effect of dexmedetomidine on hemodynamic changes and inflammatory responses in patients undergoing off-pump coronary-artery bypass grafting[J]. Exp Ther Med,2020,20(6):250.
- [4] Yeh YC,Wu CY,Cheng YJ,et al. Effects of dexmedetomidine on intestinal microcirculation and intestinal epithelial barrier in endotoxemic rats[J]. Anesthesiology,2016,125(2):355-367.
- [5] Yu T,Li Q,Liu L,et al. Different effects of propofol and dexmedetomidine on preload dependency in endotoxemic shock with norepinephrine infusion[J]. J Surg Res,2015,198(1):185-191.
- [6] Hernández G,Tapia P,Alegría L,et al. Effects of dexmedetomidine and esmolol on systemic hemodynamics and exogenous lactate clearance in early experimental septic shock[J]. Crit Care,2016,20(1):234.
- [7] Kang K,Gao Y,Wang SC,et al. Dexmedetomidine protects against lipopolysaccharide-induced sepsis-associated acute kidney injury via an α 7 nAChR-dependent pathway[J]. Biomed Pharmacother,2018,106:210-216.
- [8] Kong WL,Kang K,Gao Y,et al. Dexmedetomidine alleviates LPS-induced septic cardiomyopathy via the cholinergic anti-inflammatory pathway in mice[J]. Am J Transl Res,2017,9(11):5040-5047.
- [9] Zhang JX,Wang ZP,Wang Y,et al. The effect of dexmedetomidine on inflammatory response of septic rats[J]. BMC Anesthesiol,2015,15:68.
- [10] Liu ZG,Wang YP,Wang YQ,et al. Dexmedetomidine attenuates inflammatory reaction in the lung tissues of septic mice by activating cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. Int Immunopharmacol,2016,35:210-216.
- [11] Zabrodskii PF,Gromov MS,Maslyakov VV. Combined effect of NF- κ B inhibitor and β 2-adrenoreceptor agonist on mouse mortality and blood concentration of proinflammatory cytokines in sepsis[J]. Bull

- Exp Biol Med, 2018, 165(4):445–448.
- [12] Zhang JJ, Peng K, Zhang J, et al. Dexmedetomidine preconditioning may attenuate myocardial ischemia/reperfusion injury by down-regulating the HMGB1–TLR4–MyD88–NF- κ B signaling pathway[J]. PLoS One, 2017, 12(2):e0172006.
- [13] Ding L, Gao X, Yu SH, et al. miR-128-3p enhances the protective effect of dexmedetomidine on acute lung injury in septic mice by targeted inhibition of MAPK14[J]. J Bioenerg Biomembr, 2020, 52(4):237–245.
- [14] Liu XM, Chen QH, Hu Q, et al. Dexmedetomidine protects intestinal ischemia–reperfusion injury via inhibiting p38 MAPK cascades[J]. Exp Mol Pathol, 2020, 115:104444.
- [15] Shao YM, Chen X, Liu YQ, et al. Dexmedetomidine alleviates lung injury in sepsis mice through regulating P38 MAPK signaling pathway[J]. Panminerva Med, 2021, 63(4):563–564.
- [16] Zhang QY, Wu D, Yang Y, et al. Dexmedetomidine alleviates hypoxia-induced acute lung injury via inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 42(5):1907–1919.
- [17] Chen YY, Huang Y, Xiong BR, et al. Dexmedetomidine ameliorates renal ischemia reperfusion-mediated activation of the NLRP3 inflammasome in alveolar macrophages[J]. Gene, 2020, 758:144973.
- [18] Ming TQ, 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.
- [19] Huang DY, Li Q, Shi CY, et al. Dexmedetomidine attenuates inflammation and pancreatic injury in a rat model of experimental severe acute pancreatitis via cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. Chin Med J(Engl), 2020, 133(9):1073–1079.
- [20] Meng AH, Wang B, Zhang XP, et al. Additive suppression of LPS-induced IL-10 and TNF- α by pre-treatment of dexamethasone and SB203580 in a murine alveolar macrophage cell line(MH-S)[J]. Inflammation, 2015, 38(3):1260–1266.
- [21] Si YN, Bao HG, Han L, et al. Dexmedetomidine protects against renal ischemia and reperfusion injury by inhibiting the JAK/STAT signaling activation[J]. J Transl Med, 2013, 11:141.
- [22] Pan SN, Chen YH, 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] Zhang Y, Ran K, Zhang SB, et al. Dexmedetomidine may upregulate the expression of caveolin-1 in lung tissues of rats with sepsis and improve the short-term outcome[J]. Mol Med Rep, 2017, 15(2):635–642.
- [24] Hu HY, Shi DS, Hu CL, et al. Dexmedetomidine mitigates CLP-stimulated acute lung injury via restraining the RAGE pathway[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(12):5245–5258.
- [25] Cui J, Zhao HL, Wang CY, et al. Dexmedetomidine attenuates oxidative stress induced lung alveolar epithelial cell apoptosis *in vitro* [J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015:358396.
- [26] Chang JH, Jin MM, Liu JT. Dexmedetomidine pretreatment protects the heart against apoptosis in ischemia/reperfusion injury in diabetic rats by activating PI3K/Akt signaling *in vivo* and *in vitro* [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 127:110188.
- [27] Cheng XY, Gu XY, Gao Q, et al. Effects of dexmedetomidine postconditioning on myocardial ischemia and the role of the PI3K/Akt-dependent signaling pathway in reperfusion injury[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(1):797–803.
- [28] Zhu YM, Wang CC, Chen L, et al. Both PI3K/Akt and ERK1/2 pathways participate in the protection by dexmedetomidine against transient focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Brain Res, 2013, 1494:1–8.
- [29] Zhao Y, Feng XJ, Li B, et al. Dexmedetomidine protects against lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by enhancing autophagy through inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. Front Pharmacol, 2020, 11:128.
- [30] Luo CF, Yuan DD, Yao WF, et al. Dexmedetomidine protects against apoptosis induced by hypoxia/reoxygenation through the inhibition of gap junctions in NRK-52E cells[J]. Life Sci, 2015, 122:72–77.
- [31] Riquelme JA, Westermeier F, Hall AR, et al. Dexmedetomidine protects the heart against ischemia–reperfusion injury by an endothelial eNOS/NO dependent mechanism[J]. Pharmacol Res, 2016, 103:318–327.
- [32] Sugita S, Okabe T, Sakamoto A. Continuous infusion of dexmedetomidine improves renal ischemia–reperfusion injury in rat kidney[J]. J Nippon Med Sch, 2013, 80(2):131–139.
- [33] Wu L, Xi YL, Kong QL, et al. Dexmedetomidine protects PC12 cells from oxidative damage through regulation of miR-199a/HIF-1 α [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2020, 48(1):506–514.
- [34] Liu XR, 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.
- [35] Zhao Y, Kong G, Pei WM, et al. Dexmedetomidine alleviates hepatic injury via the inhibition of oxidative stress and activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Eur Cytokine Netw, 2019, 30(3):88–97.
- [36] Sha JC, Zhang HY, Zhao Y, et al. Dexmedetomidine attenuates lipopolysaccharide-induced liver oxidative stress and cell apoptosis in rats by increasing GSK-3 β /MKP-1/Nrf2 pathway activity via the α 2 adrenergic receptor[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2019, 364:144–152.
- [37] Feng XJ, Guan W, Zhao Y, et al. Dexmedetomidine ameliorates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in rats by inhibiting inflammation and oxidative stress via the GSK-3 β /Nrf2 signaling pathway[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10):18994–19009.
- [38] Lan JL, Zheng JQ, Feng JF, et al. Nrf2 mediates the antinociceptive activity of dexmedetomidine in an acute inflammatory visceral pain rat model by activating the NF- κ B sensor[J]. Cell Biochem Funct, 2020, 38(1):97–105.

(责任编辑:冉明会)