综 述

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000871

右美托咪定发挥脑保护作用的研究进展

万孟宁，田泽丹，陈玉培
（重庆医科大学附属第二医院麻醉科，重庆 400010）

【摘 要】右美托咪定是一种高选择性的肾上腺素能 α2 受体激动剂，具有镇静抗交感作用，且不使颅内压升高，无明显呼吸抑制作用，保持血流动力学稳定，减少其他麻醉药的需要量。近年来研究发现右美托咪定还具有潜在的神经保护作用。本文就右美托咪定在神经外科手术麻醉中的临床应用和脑保护作用及其机制等方面的研究进展予以综述，旨在为右美托咪定在神经外科手术围术期的脑保护策略提供参考。

【关键词】右美托咪定；神经外科；麻醉；脑保护
【中图分类号】R614 【文献标志码】A 【收稿日期】2016-01-08

Research progress of dexmedetomidine brain protection

Wan Mengning, Tian Zedan, Chen Yupei
(*Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】Dexmedetomidine is a highly selective adrenergic receptor alpha 2 agonist; it can exert sedative/analgesic/anti-sympathetic effects without increasing intracranial pressure and inhibiting respiration and can maintain hemodynamic stability, as well as decrease the need for other anesthetics. Recent study has found that dexmedetomidine has the potential neuroprotective effect. In this paper, the research advances of the effects of dexmedetomidine in neurosurgical anesthesia and its cerebral protective mechanism were reviewed in an aim to provide references for dexmedetomidine in neurosurgery perioperative cerebral protection strategies.

【Key words】dexmedetomidine; neurosurgery; anesthesia; brain protection

右美托咪定(dexmedetomidine，DEX) 是新一代高选择性 α2 肾上腺素能受体（α2 adrenergic receptor，α2-AR）激动剂[1]，兼具镇静、抑制交感神经活性、稳定血流动力学、易唤醒且无呼吸抑制等特点，目前已作为一种重要的麻醉辅助药广泛应用于临床麻醉。近年来的研究发现，DEX 在神经外科手术麻醉的应用中，不仅能显著调节老年患者血液流动学的稳定性，改善患者术后的恢复情况[2]，而且对脑组织的缺血缺氧性损伤具有明显的保护效应[3-4]。本文就 DEX 在神经外科手术麻醉中的临床应用和脑保护作用及其机制等方面的研究进展作一综述。

作者介绍：万孟宁，Email：1029211312@qq.com，研究方向：脑保护。
通信作者：陈玉培，Email：963043115@qq.com。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81172122）。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160223.1539.006.html (2016-02-23)

1 DEX 的临床药理特性

DEX 作为高选择性 α2-AR 激动药，在中枢神经系统作用于蓝斑核发挥镇静催眠效应，在外周神经系统作用于脊髓部位产生镇痛作用，经中枢和外周神经递质共同发挥拮抗交感活性效应。DEX 起效快，作用时间短，与葡糖醛酸结合在肝脏由细胞色素 P450 酶系统代谢，其代谢产物主要通过肾脏经尿液排泄。

DEX 主要通过作用于 α2-AR 发挥作用。α2-AR 包括 α2A、α2B、α2C 和 α2D 四种异构体，是一种跨膜型的 G 蛋白偶联受体，在生物体内分布广泛，主要集中在脑桥和脊髓，并且广泛参与到中枢神经系统各条通路信息的传输与活化。α2A-AR 是大脑内主要的亚型，激活后可参与抗伤害性刺激、镇静、抗交感、行为反应和神经保护等多种生理功能，也是参与脑保护作用的主要受体亚型。α2B-AR 激活后不仅可引起外周、大脑血管收缩，而且可抑制胰腺胰岛细胞胰岛素的分

泌、脂质降解和血小板的聚集。α2C-AR 调节多巴胺能神经传导，介导多种行为反应，可诱导低温。Dahmani[5]研究发现，DEX 对咪唑啉受体（imidazoline receptors，IR）具有一定的亲和力，可通过结合 I1-IR 参与脑保护效应。

DEX 还有利尿、抗寒战和减少术后躁动及谵妄等作用。另外，动物实验已经证实 DEX 可通过调节凋亡系统和抗凋亡系统、氧化系统和抗氧化系统之间的平衡、抗炎、抑制大脑皮层谷氨酸盐的释放和基因表达等多种途径来发挥脑保护作用[6-7]。

2 DEX 在神经外科围术期的应用

颅脑手术的麻醉要求有足够的麻醉深度和稳定的血流动力学，研究显示开颅手术围术期持续输注 DEX 可呈剂量依赖性的减少异氟烷需求量，减少术中血流动力学反应，能使中枢介导的交感神经阻滞效应持续到术后，并且降低拔管期患者呛咳、烦躁的发生率，缩短苏醒时间，进而达到改善神经功能学的效果[8]。

实验证明，DEX 预处理能减轻缺血再灌注的在体模型和 OGD 离体脑缺血模型的神经损伤作用，且预处理给药和分次给药都能通过抑制海马细胞凋亡来减轻异氟醚对新生大鼠的脑毒性作用，且两者的抗凋亡效果在总剂量相同的前提下相似[9-10]。动物实验提示，DEX 可以有效预防神经损伤[11]。也有研究表明 DEX 预处理能够完全逆转丙泊酚对海马神经元的损害作用[12]。EI-Tahan 等[13]报道了在脑肿瘤切除术中应用 DEX 可大大减少阿片类药物及其他麻醉药的剂量，患者的麻醉深度更易于控制，且术中未发生脑肿胀。

Kulikova 等[14]比较不同的麻醉方法用于清醒开颅，发现 DEX 镇静提供血流动力学和呼吸过程中的稳定性更具有优势，表明 DEX 独特的“清醒镇静”作用，能满足临床尽可能切除脑功能区病灶，同时保护脑功能的要求，拓展了 DEX 在唤醒麻醉、神经功能影像学、术中神经电生理定位等方面应用范围。Zhang 等[15]对预防术后谵妄策略进行系统回顾和荟萃分析的随机试验中发现 DEX 能有效预防术后谵妄。李爱梅等[16]研究发现围术期持续输注 DEX 可改善脑膜瘤患者术后 24 h MMSE 评分，表明 DEX 能预防或降低早期术后认知功能障碍发生率。

3 DEX 的脑保护作用及机制

神经元特异性烯醇化酶（neuron-specificenolase，NSE）主要存在于神经元和神经内分泌细胞中，颅脑损伤后大量的 NSE 随着轴索髓鞘的破坏和神经元的水肿、损伤被释放。血清 NSE 浓度与脑损伤的严重程度呈正相关，其敏感度和特异度很高。S100β 蛋白为神经胶质细胞标记物，主要存在于患者星形胶质细胞中[17]，对脑细胞损伤的敏感性非常高，是判断颅脑损伤患者预后的一个良好指标。研究发现，围术期持续输注 DEX 可降低脑膜瘤患者脑氧代谢率（cerebral metabolic rate of oxygen，CMRO2），稳定围术期血流动力学，降低S100β、NSE、NO 及 TNF-α 水平，提高 SOD 活性，发挥脑保护作用[6,18]。

3.1 对颅内压、脑血流及脑代谢的影响

颅内占位、充血水肿、出血都会造成颅内压增高，轻者影响术中操作，重者形成脑疝危及生命，因此神经外科手术的麻醉应避免颅内压和脑代谢增加。大量动物实验均证实 DEX 可引起大脑血流量（cerebral blood flow，CBF）和 CMRO2 的平行降低，因此不会降低 CBF/CMR 的比值，也不会影响脑氧供平衡。Chi 等[19]通过动物实验证实，出血时使用 DEX 可减少局部的脑血流和脑氧耗，保持一个理想的氧供需平衡状态，从而产生神经保护作用。DEX 也可通过降低重症颅脑损伤患者围术期内皮素-1 的浓度而产生脑保护的作用[20]。新近研究发现，术中持续输注 DEX 可降低脑膜瘤患者围术期 CMRO2，维持脑氧供平衡，发挥脑保护效应，其机制可能与降低胶质纤维酸性蛋白（GFAP）及 CK-BB 的浓度，下调 CMRO2 有关[18,20-21]。

3.2 对细胞凋亡和细胞坏死的影响

研究证实神经元坏死发生在缺血损害早期，但神经元凋亡在缺血后可持续数周。Sanders 等[22]在大鼠大脑缺血再灌注损伤的实验中发现 DEX 能减少大脑神经元凋亡的数量，上调抗凋亡蛋白 Bcl-2、Mdm-2 表达，抑制促凋亡蛋白 Bax、*P53* 表达，减轻迟发性神经死亡，也可降低线粒体膜的通透性，减少细胞色素 C、凋亡诱导因子等凋亡相关因子从线粒体释放到胞浆中，抑制 Caspase 蛋白酶的级联反应，防止体外和体内皮质细胞凋亡，表明 DEX 可通过抗凋亡获得脑保护效应。

3.3 对儿茶酚胺和兴奋性神经递质的影响

脑缺血、缺氧可导致脑组织及血中儿茶酚胺和兴奋性毒性氨基酸浓度升高，并在细胞外液中积聚，作用于神经元，使其肿胀、凋亡，从而加重神经系统功能的损害。研究发现，DEX 可以通过增强缺血脑组织抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤白血病基因（Bcl）-2 和 Mdm-2 的表达来抑制儿茶酚胺的释放[23]，降低神经元对毒性谷氨酸盐的敏感性，并改善脑缺血后的灌注。DEX 也可激活突触前膜 G_0、G_i 蛋白偶联的 α2-AR，使胞内钙离子浓度的下降，阻止了谷氨酸递质囊泡的破裂，抑制了谷氨酸的释放，降低谷氨酸浓度。此外，DEX 还可增加星形胶质细胞脑源性神经营养因子（BDNF）的表达，对抗谷氨酸受体激动剂诱导的神经元细胞死亡[24]，表明 DEX 可通过参与调节神经递质水平环节影响脑保护作用。

3.4 对氧化应激的影响

脑缺血缺氧后的氧化应激可导致大量自由基释放，激发炎症反应和促凋亡级联反应。DEX 可通过抗氧化应激发挥脑保护作用[25]，其效应可能与恢复减少的谷胱甘肽与氧化型谷

胱甘肽比值，降低丙二醛、NO 水平和黄嘌呤氧化酶活性，升高超氧化物歧化酶活性和氧化氢酶浓度等有关[26]。

3.5 对细胞炎性因子的影响

脑缺血再灌注后大量的中性粒细胞浸润和胶质细胞激活，可引起多种炎性因子释放，损伤神经细胞，导致神经外科手术后患者脑功能障碍。研究发现[4,27-28]，DEX 能降低缺血性脑损伤模型的血清炎症因子浓度水平，显著改善大鼠神经功能缺失评分，减小大鼠脑梗死面积，降低 GFAP 表达水平，降低血清中 TNF-α、IL-6、IL-1B 水平，提示 DEX 的神经保护效应与其能减轻炎症反应密切相关。

3.6 对各种信号通路的影响

研究发现，DEX 可通过抑制 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和 P38 MAPK 通路减轻异氟醚诱导产生的新生大鼠海马神经元凋亡，为阐明 DEX 的神经保护分子机制提供新依据。DEX 也通过激活 PI3K/AKT、ERK1/2、GSK-3H 通路和抑制下游的 GSK-3bβ 的磷酸化发挥脑保护作用[11]。Marc Schoeler 等[29]在 TBI 模型实验中发现 DEX 有显著的神经保护作用，激活ERK 通路可能参与调解这种效果，但其确切的信号通路及其作用靶点还需进一步研究。

3.7 对基因表达的影响

DEX 可通过干扰基因表达发挥脑保护作用。研究发现 DEX 可改变沙鼠海马区缺血后的基因表达，给予 DEX 后可使存在抗缺血神经元的齿状回 CA3 区 NGFI-A 表达增加，通过抑制核内可转录因子 NF-κB 活化，降低海马 CA1 区 AI 值[30]，还可抑制沙鼠海马区立早基因 c-fos 和热休克蛋白 70 (hsp70) mRNA 的表达，增强立早基因 NGFI-AmRNA 的表达，而不影响立早基因 jun-BmRNA 的表达，减少大鼠脑梗死面积比例，也可激活蛋白激酶 C(PKC)从而磷酸化修饰 HSP27，发挥神经保护作用[31]。研究证实 DEX 预处理对脑缺血的保护作用，还与提高 HIF-1α、VEGF 和脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor，BDNF)基因的表达有关[32,25]。对于内毒素休克(ES)大鼠，DEX 能通过抑制 nNOS NO 信号传导减轻大脑水肿，同时降低血浆中细胞因子、NO 浓度和 nNOS mRNA 及其蛋白的表达，以减少大鼠缺血再灌注脑损伤所致的神经元凋亡，产生脑保护效应[33]。因此，DEX 通过对基因表达的影响从分子学机制上反映了对脑的保护作用。

4 小结

DEX 由于其独特的药理特点，现已作为麻醉辅助药广泛应用于临床麻醉。DEX 应用于神经外科手术不仅能减少相关麻醉药的用量，获得稳定的血流动力学，而且还具有明显的脑保护效应，其机制可能与其参与调节神经递质释放、抗氧化、抗凋亡、保护基因表达和 CMRO2 等密切相关。但 DEX 脑保护效应的剂量、使用方法及其作用机制尚未完全阐明，还需进一步对此进行深入研究，阐明 DEX 的脑保护效应及其机制，对麻醉提供围术期脑保护策略将具有重要的意义。

参 考 文 献

[1] Brady T. Anesthetic management of a pituitary tumor resection with dexmedetomidine[J]. AANA J,2010,78(2):125-128.

[2] 宋莺春，徐 飞，李汝泓，等. 右旋美托咪啶对老年腰椎术患者的镇静效果分析及血流动力学影响[J]. 中国生化药物杂志，2014，34(5)：135-138.

[3] Drummond JC,Sturaitis MK. Brain tissue oxygenation during dexmedetomidine administration in surgical patients with neurovascular injuries[J]. J Neuro surg Anesthesiol,2010,22(4):336-341.

[4] 徐雅洁. 右美托咪啶对老年脑肿瘤患者开颅手术后脑保护机制的研究[J]. 神经损伤与功能重建，2015，10(4)：312-314.

[5] Dahmani S,Paris A,Jannier V,et al. Dexmedetomidine increases hippocampal phosphorylated extracellular signal-regulated protein kinase 1 and 2 content by an alpha 2-adrenoceptor-independent mechanism:evidence for the involvement of imidazoline I1 receptors[J]. Anesthesiology,2008,108(3):457-466.

[6] Klein KU,Engelhard K. Perioperative neuroprotection[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol,2010,24(4):535-549.

[7] Eser O,Fidan H,Sahin O,et al. The influence of dexmedetomidine on ischemic rat hippocampus[J]. Brain Res,2008,12(18):250-256.

[8] Bekker A,Sturaitis M,Bloom M,et al. The effect of dexmedetomidine on perioperative hemodynamics in patients undergoing craniotomy [J]. Anesth Analg,2008,107(4):1340-1347.

[9] Li Y,Zeng M,Chen W,et al. Dexmedetomidine reduces isoflurane-induced neuroapoptosis prtly by preserving PI3K/Akt pathway in the hippocampus of neonatal rats[J]. PLos One,2014,9(4):e93639.

[10] 曾敏婷，李玉娟，韩 雪，等. 右美托咪啶对异氟醚致新生鼠海马神经细胞凋亡的影响[J]. 岭南现代临床外科，2013，13(1)：41-45.

[11] Zhu YM,Wang CC,Chen L,et al. Both PI3K/Akt and ERK1/2? pathways participate in the protection by dexmedetomidine againsttransient focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Brain Res,2013,1494:1-8.

[12] 扈俊华，梁羽冰，覃 怡，等. 右美托咪定预处理对丙泊酚孵育的大鼠海马神经元细胞活力的影响[J]. 临床麻醉学杂志，2013，29(5)：488-490.

[13] EI-Tahan MR,Mowafi HA,AI Sheikh IH,et al. Efficacy of dexme-detomidine in suppressing cardiovascular and hormonalresponses to general anaesthesia for caesarean delivery:a dose response study[J]. Int J Obstet Anesth,2012,21(3): 222-229.

[14] Kulikova AS,Sel'kov DA,Kobyakov GL,et al. Awake craniotomy:in search for optimal sedation[J]. Anesteziol Reanimatol,2015,60(4):4-8.

[15] Zhang H,Lu Y,Liu M,et al. Strategies for prevention of postoperative delirium:a systematic review and meta-analysis of randomized

trials[J]. Crit Care,2013,17(2):R47.

[16] 李爱梅,石翊飒,高瑞萍,等. 不同剂量右美托咪定对脑膜瘤切除术患者术后认知功能的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2013,29(7):665-668.

[17] 邹以席,黄方炯. S100β 蛋白作为脑损伤标记物的研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2009,23(8):731-734.

[18] 李爱梅,石翊飒,李雅楠,等. 盐酸右美托咪啶对脑膜瘤患者围术期的脑保护效应[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2013,34(5):403-407.

[19] Chi OZ,Hunter C,Liu X,et al. The effects of dexmedetomidine on regional cerebral blood flow and oxygen consumption during severe hemorrhagic hypotension in rats[J]. Anesth Analg,2011,113(2):349-355.

[20] 徐国兴,范冰冰,许忠玲,等. 盐酸右美托嘧定对重症颅脑损伤患者围术期内皮素-1 的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2012,33(12):801-803.

[21] 高瑞萍,邢艳红,张喜洋,等. 右美托咪定对脑膜瘤患者胶质纤维酸性蛋白及肌酸激酶脑型同工酶的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2014,35(9):811-815.

[22] Sanders RD,Sun P,Patel S,et al. Dexmedetomidine provides cortical neuroprotection:impact on anaesthetic-induced neuroapoptosis in the rat developing brain[J]. Acta Aanaesthesiol Scand,2010,54(6):710-716.

[23] Engelhard K,Werner C,Kaspar S,et al. Effect of the aloha2 -onist dexmedetomidine on cerebral neurotransmitter concentrations during cerebral ischemia in rats[J]. Anesthesiology,2002,96(2):450-457.

[24] Degos V,Charpentier TL,Chhor V,et al. Neuroprotective Effects of Dexmedetomidine against Glutamate Agonist-induced Neuronal Cell Death Are Related to Increased Astrocyte Brain-derived Neurotrophic Factor Expression[J]. Anesthesiology,2013,118(5):1123-1132.

[25] Rodríguez-González R,Sobrino T,Veiga S,et al. Neuroprotective effects of dexmedetomidine conditioning strategies:Evidences from an in vitro model of cerebral ischemia[J]. Life Sci,2016,144:162-169.

[26] Sifringer M,von Haefen C,Krain M,et al. Neuroprotective effect of dexmedetomidine on hyperoxia-induced toxicity in the neonatal rat brain[J]. Oxid Med Cell Longev,2015;2015:530371.

[27] 刘付宁,纪风涛,何惠燕,等. 右美托咪定对大鼠脑缺血再灌注损伤后星形胶质细胞的影响[J]. 中国病理生理杂志,2012,28(10):1751-1755.

[28] Liao Z,Cao D,Han X,et al. Both JNK and P38 MAPK pathways participate in the protection by dexmedetomidine against isoflurane-induced neuroapoptosis in the hippocampus of neonatal rats[J]. Brain Res Bull,2014,107:69-78.

[29] Schoeler M,Loetscher PD,Rossaint R,et al. Dexmedetomidine is neuroprotective in an in vitro model for traumatic brain injury[J]. BMC Neurol,2012,12:20.

[30] 蔡 叶,严 佳,吕 翔,等. 右美托咪定后处理对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用及其可能机制[J]. 上海医学,2014,37(6):453-456.

[31] Tanabe K,Takai S,Matsushima-Nishiwaki R,et al. Alpha2 adrenoreceptor agonist regulates protein kinase C-induced heat shock protein 27 phosphorylation in C6 glioma cells[J]. J Neurochem,2008,106(2):519-528.

[32] Ding XD,Zheng NN,Cao YY,et al. Dexmedetomidine preconditioning attenuates global cerebral ischemic injury following asphyxial cardiac arrest[J]. Int J Neurosci,2016,126(3):249-256.

[33] Xiong B,Shi QQ,Miao CH. Dexmedetomidine renders a brain protection on hippocampal formation through inhibition of nNOS-NO signaling in endotoxin-induced shock rats[J]. Brain Inj,2014,28(7):1003-1008.

（责任编辑：张辉洁）