

本文引文格式:高思思,黄泽汉.右美托咪定对单肺通气患者的肺保护作用[J].
右江民族医学院学报,2024,46(4):617-620.

【医学综述】

右美托咪定对单肺通气患者的肺保护作用

高思思^{1,2},黄泽汉¹

(1. 右江民族医学院附属医院麻醉科,广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院研究生院,广西 百色 533000)

摘要: 单肺通气技术是临床麻醉中常用的通气技术,因具有分隔双肺、降低手术操作难度等优点而被广泛应用于胸科手术中。单肺通气时双肺长时间处于异常生理状态,单侧机械通气、肺内分流等带来的低氧血症、急性肺损伤问题不容忽视。围术期器官保护是麻醉过程中的重要关注点。右美托咪定作为一种新型的 α_2 肾上腺素能受体激动剂,具有抑制氧化应激反应、降低机体的全身炎症反应、改善预后、保护器官功能等作用。本文对右美托咪定单肺通气患者的肺保护作用及其机制进展进行阐述,以指导临床上右美托咪定的应用,更好地保护围手术期患者的器官功能。

关键词: 单肺通气;右美托咪定;保护作用

中图分类号: R614

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2024)04-0617-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.04.028

单肺通气(one lung ventilation, OLV)是胸腔镜下肺叶切除术(video-assisted thoracoscopic, VATS)中使用的一种通气技术,在其他胸科手术中也比较常见。OLV技术因具有能够降低手术操作难度、充分暴露手术视野、有效分隔双肺、减少双肺交叉感染等优点而广泛应用,但OLV带来的急性肺损伤、肺缺血再灌注损伤、低氧血症等问题不可忽视。OLV会导致一系列的病理生理改变,对术前已经合并肺功能轻、中度异常的患者带来二次危害,甚至导致重要脏器的缺氧,严重的患者最终会发展为急性肺损伤(acute lung injury, ALI);还会触发全身炎症反应,进而损伤心、脑等重要器官影响病人的预后。ALI死亡率极高,严重影响胸外科手术患者围术期安全及术后恢复。

右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)是一种对 α_2 肾上腺素受体具有高度选择性的受体激动剂,能够抑制交感神经,有较强的镇静、镇痛作用,还能减少丙泊酚、七氟烷等全身麻醉药物的使用及舒芬太尼等阿片药物的用量,具有无呼吸抑制、易唤醒等优点。此外,DEX能够减轻氧化应激、抑制炎症反应,改善预后^[1]。国内外多项研究也证实了DEX具有多器官(心、脑、肺、肾等)的保护作用。本文在DEX对单肺通气患者的肺保护作用及临床研究中的新进展进行综述,以期能更好地保护患者围术期的器官功能,为临床工作提供参考。

1 DEX对氧合功能的影响

OLV过程中通气侧肺及手术侧肺都处于不同的异常生理状态中。由于VATS特殊的体位,通气侧肺位于下侧,手术侧肺位于上侧,由于重力作用患者通气侧肺通气充分而肺血流较少,手术侧无通气而肺血流较多,导致双肺通气和血流分布不均,造成肺内分流(Q_s/Q_t)增加,分流量最高可达40%~50%^[2], Q_s/Q_t 增加致静脉血掺杂最终导致低氧血症。研究表明通气血流比值(V/Q)失调和 Q_s/Q_t 增加是低氧血症发生的主要原因^[3]。机体自身产生代偿性的缺氧性肺血管收缩反应(hypoxic pulmonary vasoconstriction, HPV)是缓解 Q_s/Q_t 的主要机制。但过度的HPV以及手术侧肺长时间萎陷都会导致肺组织血液灌注不良,生理通气后手术侧肺恢复正常血流灌注,极易引起肺缺血再灌注损伤(lung ischemia reperfusion injury, LIRI),从而激活多种信号通路造成肺上皮细胞的凋亡,引起肺损伤^[4]。

1.1 DEX对HPV的作用及减轻肺水肿 DEX可增加通气侧肺一氧化氮(NO)的释放、抑制氧化应激反应,使通气侧肺血管扩张进而减少肺内分流。此外,DEX可直接增强HPV,其通过靶向作用于血管平滑肌中的 α_2B 受体进而诱导手术侧肺血管收缩来增强HPV,改善 V/Q 比值,减低 Q_s/Q_t ,从而改善氧合功能^[5]。DEX还可间接增强HPV,其通过减少全麻药

基金项目: 广西自然科学基金课题(2017GXNSFAA118166);广西卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z-L20230882)

第一作者: 高思思,在读硕士研究生,研究方向:麻醉学,E-mail:gaosisi777@163.com

通讯作者: 黄泽汉,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:利多卡因的肺保护作用研究,E-mail:13507769737@163.com

物用量,减弱全麻药物对 HPV 的抑制作用,进而改善氧合^[6]。DEX 能够上调水通道蛋白(APQ1)的表达,肺组织内分布的 APQ1 对水具有选择性主动转运的作用,APQ1 的上调有助于增强肺间质组织内液体的重吸收作用,从而减少液体在肺泡、肺间质和肺毛细血管之间的大量聚集,减轻肺水肿,改善氧合^[7]。研究表明,DEX 减轻肺水肿可能与 $\alpha 2AR$ 介导的细胞外信号调节激酶(ERK1/2)激活有关,在脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)诱导的大鼠 ALI 模型中,DEX 可上调 $Na^+/K^+-ATPase$ 蛋白的表达,减轻肺泡壁、肺组织间隔的增厚,降低炎症细胞的浸润程度,从而减轻肺水肿。

1.2 DEX 对 LIRI 的保护作用及机制 一项小鼠模型的研究表明 DEX 可通过上调 miR-21-5p 的表达水平作用于孤儿核受体(Nr4a1),抑制其表达。该研究证明了 DEX 减轻 LIRI 诱导的肺损伤是通过调节 miR-21-5p/ Nr4a1 信号通路发挥保护作用^[8],另一项研究表明,DEX 可在转录水平激活 PI3K/Akt 信号通路来减轻 LIRI 等多项作用对肺组织的损伤,起到肺保护作用^[9-10]。研究表明 DEX 减轻 LIRI 的作用机制可能是通过抑制核因子 $\kappa B(NF-\kappa B)/COX2$ 信号激活,从而实现降低肺细胞凋亡,修复肺功能^[11]。DEX 可以减轻大鼠离体肺组织 LIRI,其机制与 DEX 抑制自噬活性有关^[12]。抑制氧化应激反应及细胞凋亡也可能是 DEX 减轻大鼠肺缺血一再灌注损伤的机制^[13]。在创伤、LPS、脓毒症及缺血再灌注等多种原因诱导的肺损伤动物模型中,DEX 均表现出肺保护作用^[14]。

2 DEX 对氧化应激反应的影响

单肺通气、双腔支气管插管、术中操作刺激、吸入纯氧、缺血缺氧、缺血缺氧再灌注等都会使机体产生强烈的氧化应激反应,同时氧化应激是缺血再灌注损伤的重要机制,LIRI 产生的活性氧和促炎因子可导致肺组织的凋亡^[15]。机体氧化应激反应产生大量的炎症因子及氧自由基,造成线粒体和细胞膜受损,导致肺损伤。一项脓毒症相关肺损伤的研究表明^[16],脓毒症相关肺损伤的重要因素主要是氧化应激和线粒体功能障碍。其中,血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1,HO-1)是低氧诱导因子(HIF-1 α)的下游蛋白,两者可作用于线粒体,稳定其功能,DEX 可上调 HIF-1 α / HO-1 来稳定线粒体的功能,减轻氧化应激反应进而减轻脓毒症相关的肺损伤。核呼吸因子(Nrf2)通过调节 HO-1 调控线粒体活动,Nrf2/HO-1 通路是参与氧化应激调控的重要途径,DEX 能激活 Nrf2/HO-1 信号通路、提高肺组织超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)表达和降低肺组织丙二醛(malondialdehyde,MDA)表达,减轻线粒体肿胀损伤,抑制肺组织氧化应

激,改善线粒体损伤,从而减少肺细胞凋亡^[17]。DEX 通过抑制 MDA 和活性氧(reactive oxygen species,ROS)的生成,以及增强 SOD 活性作用,来减轻氧化应激反应。在血管平滑肌细胞、肾小管上皮细胞、肝细胞等多种细胞损伤模型的研究中 DEX 均表现出减少氧化应激反应的作用^[18]。在小鼠肺缺血再灌注损伤模型中,肺组织的缺血再灌注会导致线粒体功能发生障碍进而导致细胞凋亡,分布在肺组织中的沉默信息调节因子(SIRT3)能够稳定线粒体的功能,抑制机体的氧化应激反应,进而减少小鼠肺组织细胞凋亡。DEX 可能通过上调 SIRT3 来减轻小鼠肺缺血再灌注损伤^[19]。一项临床试验研究表明,在肺保护性通气策略的基础上应用 DEX 能够降低胸腔镜下肺癌根治术患者的应激反应,稳定血流动力学指标,减少患者不良反应及不良事件的发生^[20]。

3 DEX 对炎症反应的影响

OLV 过程中萎陷侧肺无通气极易引起肺不张,非手术肺的潮气量较双肺通气明显增加(近生理状态下的 2 倍),极易引起呼吸机相关性肺损伤(ventilator associated lung injury,VALL)(气压伤、容量伤)。机械通气时异常的肺应力和应变会使肺泡过度膨胀或潮汐式塌陷复张,并累及整个肺泡毛细血管单位,这可诱发或放大大局部的炎症反应以及释放大量的活性氧、炎症因子如肿瘤坏死因子 $\alpha(TNF-\alpha)$ 、白介素 6(IL-6)、白介素 8(IL-8)、白介素 10(IL-10)等,进一步加重肺组织损伤^[21]。目前大量研究证实 DEX 对炎症反应的抑制作用,其机制可能是:通过抑制 VATS 中肺泡中性粒细胞聚集减轻炎症反应和氧化应激反应^[22];通过抑制 TLR4/NF- κB 信号通路来减少 VILI 引起的炎症反应,DEX 作用于部分 $\alpha 2$ 受体抑制 Toll 样受体 4(Toll4)和 NF- κB 的表达,以及抑制 NF- κB 在肺组织的激活,减少机械通气过程中因潮气量过大引起的炎症反应,从而减少 VILI^[23-24];通过激活胆碱能抗炎通路发挥抗炎作用,胆碱能抗炎通路中包含迷走神经和烟碱型乙酰胆碱受体,研究表明 DEX 除直接作用于 $\alpha 2$ 受体,可激活胆碱能抗炎通路发挥抗炎作用^[25-26]。此外,一项大鼠 VILI 模型的研究表明,DEX 可通过激活有丝分裂蛋白激酶(ERK1/2)信号通路,从而减少由 VILI 引起的上皮细胞死亡、抑制肺组织炎症反应,起到肺保护的作用^[27]。

4 DEX 调节自噬的作用

自噬对细胞有一定的保护作用,能够清除错误折叠的蛋白质和受损的细胞器,这有助于细胞在各类应激状态下维持细胞稳定^[28-29]。但是,过度自噬会导致细胞凋亡^[30]。研究表明,DEX 对各器官自噬活性的调节在不同病理状态下具有不同的作用。一方面,DEX

可提高自噬活性,当心、肺、脑、肾等机体的重要器官损伤时,应用 DEX 治疗可提高自噬水平^[31];另一方面 DEX 抑制细胞过度自噬,研究发现 DEX 可通过抑制心肌细胞、神经元细胞等多种细胞的过度自噬来发挥器官保护作用^[32-33]。一项关于 DEX 对大鼠肠缺血再灌注诱导的 ALI 模型的研究表明^[34],肺组织中中线粒体的自噬水平相对较低,同时 NLRP3 炎症小体通路过度活化,释放大量炎症因子,导致 ALI。而 DEX 可通过其对 PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬的调节,抑制 NLRP3 炎症小体通路。DEX 通过上调模型肺组织中的 PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬水平,减少 mtROS 产生,改善线粒体功能,抑制 NLRP3 炎症小体活化,减少炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-18 的表达和分泌,有效减轻了大鼠肺组织的炎症反应,进而改善大鼠肠缺血再灌注所致的 ALI,起到一定的肺保护作用。

5 DEX 的抗凋亡作用

过度的肺细胞凋亡会损害上皮屏障并导致急性肺水肿^[35]。而炎症反应、氧化应激反应、线粒体自噬等造成的细胞损伤最终都会导致细胞凋亡。在多种细胞中 DEX 均表现出抗凋亡作用,其抗线粒体凋亡的机制可能是通过长链非编码 RNA HCP5(lncRNA HCP5)激活 JAK2/STAT3 信号通路来发挥作用^[36],也可能是通过激活 α 2AR/PI3K/AKT、p38 MAPK/ERK 等信号通路发挥抗凋亡作用^[37]。一项大鼠模型的研究表明,DEX 通过促进胶质源性神经营养因子(GDNF)表达,从而修复神经元突触损伤,抑制神经元细胞凋亡,改善肺功能及认知功能,发挥脑保护及肺保护的作用^[29]。

6 小结

DEX 可通过多种作用机制对不同类型手术、不同方法创建的动物模型都提供有效的肺保护作用,但是,DEX 对肺的保护作用与剂量呈正相关,维持剂量 0.2 μ g/(kg \cdot h)即可表现出肺保护作用,维持剂量 0.5 μ g/(kg \cdot h)达到对肺最佳保护作用,而后不良反应增多,术中低血压和苏醒延迟发生率增高,对患者预后产生不良影响^[38]。因此,在临床工作中,除考虑 DEX 的镇静、镇痛和各器官的保护作用外,DEX 的给药时机、适宜剂量以及用药情况方面仍值得探索,在避免或减少这种药物的不良反应基础上使其发挥更大的应用价值,这将有助于指导临床、促进 DEX 更好的应用。

参考文献:

[1] BAI Y X,ZHANG J H,ZHAO B C,et al. Dexmedetomidine attenuates one-lung ventilation associated lung injury by suppressing inflammatory responses: a systematic re-

view and meta-analysis[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2021,48(9):1203-1214.

- [2] KAMMERER T,SPECK E,VON DOSSOW V. Anesthesia in thoracic surgery[J]. Anaesthesist,2016,65(5):397-412.
- [3] 邓惠民,冯迪,吕欣. 单肺通气期间低氧血症的发生机制及防治策略[J]. 临床麻醉学杂志,2020,36(12):1235-1238.
- [4] 龙嘉琪,李跃兵. 肺缺血再灌注损伤炎症与自噬相关性的研究进展[J]. 实用医学杂志,2022,38(12):1558-1562.
- [5] 丁允莹,嵇富海,彭科. 右美托咪定的器官保护作用及其机制概述[J]. 解放军医学杂志,2023,48(11):1267-1275.
- [6] 李琴琴,郑敏. 单肺通气期间输注右美托咪定对氧合及肺内分流的影响[J]. 江苏医药,2021,47(8):818-821.
- [7] 吕钦. 右美托咪定对单肺通气下胸腔镜手术患者术后肺损伤的影响[D]. 昆明:昆明医科大学,2021.
- [8] DONG W,YANG H X,CHENG M H,et al. Dexmedetomidine alleviates pulmonary ischemia-reperfusion injury through modulating the miR-21-5p/Nr4a1 signaling pathway[J]. Acta Biochim Pol,2020,67(4):521-529.
- [9] LIANG S,WANG Y,LIU Y. Dexmedetomidine alleviates lung ischemia-reperfusion injury in rats by activating PI3K/Akt pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019,23(1):370-377.
- [10] 曹舸,张尔永. 右美托咪定对体外循环缺血再灌注损伤肺组织保护作用的相关信号通路[J]. 南方医科大学学报,2019,39(8):980-986.
- [11] 余丹,李鹏,于明良,等. 右美托咪定对缺血再灌注肺损伤大鼠 NF- κ B/COX2 信号通路及细胞凋亡的影响[J]. 华中科技大学学报(医学版),2020,49(4):437-442.
- [12] 吴蓓,李跃兵,王维娜. 右美托咪定通过调节自噬对器官保护的研究进展[J]. 中国医药导报,2022,19(9):41-45.
- [13] 孔岚,白玉,韩圣娜. 右美托咪定预处理对大鼠肺缺血-再灌注损伤时氧化应激反应及细胞凋亡的影响[J]. 医药导报,2019,38(3):317-320.
- [14] 姜远旭,詹美俊,幸志强,等. 右美托咪定通过 α 7nAChR 介导的 TLR4/NF- κ B 通路减轻脂多糖诱导的急性肺损伤[J]. 解放军医学杂志,2021,46(3):231-237.
- [15] ZHANG L J,TAI Q H,XU G X,et al. Lipoxin A4 attenuates the lung ischaemia reperfusion injury in rats after lung transplantation[J]. Ann Med, 2021, 53(1): 1142-1151.
- [16] SHI J,YU T X,SONG K,et al. Dexmedetomidine ameliorates endotoxin-induced acute lung injury in vivo and in vitro by preserving mitochondrial dynamic equilibrium through the HIF-1 α /HO-1 signaling pathway[J]. Redox Biol,2021,41:101954.
- [17] 李亚萍,严琳,丁培炎,等. 右美托咪定复合舒芬太尼对大鼠肺缺血再灌注损伤的作用探究[J]. 中国比较医学杂志,2022,32(8):42-47,89.
- [18] ZHANG Z,MU X E,ZHOU X H. Dexmedetomidine al-

- leviates inflammatory response and oxidative stress injury of vascular smooth muscle cell via $\alpha 2AR/GSK-3\beta/MKP-1/NRF2$ axis in intracranial aneurysm [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2022, 23(1): 81.
- [19] 王磊. 过表达 SIRT3 在右美托咪定改善肺缺血再灌注损伤中的作用及其机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2022.
- [20] 于品仙, 梁欣, 梁艳丽. 右美托咪定在胸腔镜肺癌根治术患者中的镇静作用[J]. *中国冶金工业医学杂志*, 2024, 41(1): 14-16.
- [21] 白明松, 陈勇. 利多卡因对单肺通气患者肺保护的作用及对白介素 1 β 、白介素 6、白介素 8 水平的影响[J]. *中国医学工程*, 2022, 30(1): 29-33.
- [22] XIE Y, JIANG W Q, ZHAO L H, et al. Effect of dexmedetomidine on perioperative inflammation and lung protection in elderly patients undergoing radical resection of lung cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(10): 2544-2553.
- [23] CHEN H L, SUN X T, YANG X M, 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.
- [24] 梁青春. 基于生物信息学探讨右美托咪定减轻急性肺损伤的作用机制[D]. 广州: 南方医科大学, 2021.
- [25] HAN Q Q, LI X Y, WANG Y X. Dexmedetomidine attenuates lipopolysaccharide-induced inflammation through macrophageal IL-10 expression following $\alpha 7$ nAChR activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 109: 108920.
- [26] MA J B, CHEN Q, LI J 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.
- [27] ZHU C H, YU J, WANG B Q, et al. Dexmedetomidine reduces ventilator-induced lung injury via ERK1/2 pathway activation [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(6): 5378-5384.
- [28] 谢丹, 李婧媛, 裴琴, 等. 线粒体自噬在干细胞中的作用及其机制研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(11): 1141-1147.
- [29] 段彩萍, 白江华, 郝彬洁, 等. 右美托咪定介导 GDNF 表达对脑损伤大鼠神经元突触损伤及肺功能保护机制[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(14): 3536-3540.
- [30] 王侯棋, 徐鹏, 范红结, 等. 细胞自噬与血脑屏障的关系研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(5): 518-523.
- [31] YU T Y, LIU D, GAO M, et al. Dexmedetomidine prevents septic myocardial dysfunction in rats via activation of $\alpha 7$ nAChR and PI3K/Akt-mediated autophagy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109231.
- [32] LI Y N, QU M C, XING F, et al. The Protective mechanism of dexmedetomidine in regulating atg14l-beclin1-vps34 complex against myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(6): 1063-1074.
- [33] ZHU Y L, LI S H, LIU J Y, et al. Role of JNK Signaling pathway in dexmedetomidine post-conditioning-induced reduction of the inflammatory response and autophagy effect of focal cerebral ischemia reperfusion injury in rats [J]. *Inflammation*, 2019, 42(6): 2181-2191.
- [34] 韩冰, 陈梦婷, 杨传铭, 等. 右美托咪定预处理通过抑制 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.
- [35] LIAO W I, WU S Y, TSAI S H, et al. 2-Methoxyestradiol protects against lung ischemia/reperfusion injury by upregulating annexin A1 protein expression [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 596376.
- [36] DENG X, YE F, ZENG L X, et al. Dexmedetomidine mitigates myocardial ischemia/reperfusion-induced mitochondrial apoptosis through targeting lncRNA HCP5 [J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(6): 1529-1551.
- [37] ZHU Z P, LING X Y, ZHOU H M, et al. Dexmedetomidine attenuates cellular injury and apoptosis in h9c2 cardiomyocytes by regulating p-38mapk and endoplasmic reticulum stress [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 4231-4243.
- [38] 杨礼, 屈献峰, 杨小平. 不同剂量右美托咪定对全麻高浓度氧通气患者急性肺损伤的保护作用探讨[J]. *浙江创伤外科*, 2017, 22(4): 800-802.

收稿日期: 2024-04-13; 修回日期: 2024-05-08