

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.07.015

❖ 临床研究 ❖

右美托咪定防治下肢手术缺血-再灌注致肺损伤的效果分析

毛武德, 赵海军, 王庆亮

(青岛市胶州中心医院麻醉科, 山东 青岛 266300)

【摘要】目的: 探讨右美托咪定(DEX)防治下肢手术缺血-再灌注致肺损伤的价值。**方法:** 按照术中是否使用 DEX, 将 98 例下肢手术患者分为观察组与对照组, 每组各 49 例。两组患者均给予蛛网膜下腔阻滞联合硬膜外麻醉, 观察组在穿刺成功 15 min 后给予静脉输注 DEX, 并维持至手术结束; 对照组给予同等剂量生理盐水。比较两组止血带前(T₀)、松止血带后 10 min(T₁)、松止血带后 1 h(T₂)、松止血带后 12 h(T₃) 肺功能指标, 血清炎症因子、氧化应激指标、高迁移率族蛋白 1(HMGB1)、可溶性晚期糖基化终末产物受体(sRAGE)水平, 并记录术中不良反应发生率。**结果:** 与 T₀ 比, 两组 T₁、T₂、T₃ 时刻氧合指数(OI)、血清超氧化物歧化酶(SOD)下降, T₁、T₂、T₃ 时刻呼吸指数(RI)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-8、丙二醛(MDA)、HMGB1、sRAGE 升高($P < 0.05$); 对各时间点比较, T₁、T₂、T₃ 时刻观察组 OI、SOD 高于对照组, RI、IL-6、IL-8、MDA、HMGB1、sRAGE 低于对照组($P < 0.05$)。**结论:** DEX 能减少缺血再灌注引起的肺损伤, 可能与减轻下肢手术中止止血带引起的氧化应激反应、炎症反应、HMGB1、sRAGE 水平有关, 值得在临床推广应用。

【关键词】 下肢手术; 缺血-再灌注; 肺损伤; 右美托咪定

【中图分类号】 R363 **【文献标志码】** A

Effect of dexmedetomidine in controlling lung injury induced by ischemia-reperfusion in lower limb surgery

MAO Wu-de, ZHAO Hai-jun, WANG Qing-liang

(Department of Anesthesiology, Jiaozhou Central Hospital of Qingdao, Qingdao 266300, Shandong, China)

【Abstract】Objective: To investigate the value of dexmedetomidine (DEX) in controlling lung injury induced by ischemia-reperfusion in lower limb surgery. **Methods:** 98 patients undergoing lower limb surgery were divided into observation group and control group according to the use of DEX during surgery, with 49 patients in each group. All subjects were given subarachnoid block and epidural anesthesia. At 15 min after successful puncture, the observation group was given intravenous infusion of DEX which was maintained till the end of the operation. The control group was injected with the same dose of normal saline. The levels of lung function indicators, serum inflammatory factors, oxidative stress indicators, high mobility group box 1 (HMGB1) and soluble receptor for advanced glycation end products (SRAGE) before the use of tourniquet (T₀), at 10 min (T₁), 1h (T₂) and 12h (T₃) after loosening the tourniquet were compared between the two groups. The incidence of intraoperative adverse reactions was recorded. **Results:** Compared with T₀, the oxygenation index (OI) and serum superoxide dismutase (SOD) in the two groups decreased at T₁, T₂ and T₃. The respiration index (RI), interleukin-6 (IL-6) and IL-8, malonaldehyde (MDA), HMGB1 and sRAGE increased at T₁, T₂ and T₃ ($P < 0.05$). The OI and SOD in the observation group at T₁, T₂ and T₃ were significantly higher than those in the control group, while RI, IL-6, IL-8, MDA, HMGB1 and sRAGE were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The application of DEX can reduce lung injury induced by ischemia-reperfusion, which may be related to relief of oxidative stress and inflammation induced by tourniquet during lower limb surgery, and improvement of the levels of HMGB1 and sRAGE, and is worthy of clinical application.

【Key words】 Lower limb surgery; Ischemia-reperfusion; Lung injury; Dexmedetomidine

下肢手术过程中使用止血带会诱发骨骼肌缺血再灌注损伤, 血管损伤、肢体再植、创伤等都会导致肢体缺血, 在肢体骨骼肌血流恢复后, 会进一步加重

肢体或器官损伤, 还可通过炎症因子及氧自由基导致远端器官继发性损伤^[1]。肺脏与外界接触面积大、高灌注, 对缺血再灌注引起的氧自由基、炎性物

基金项目: 山东省青岛市胶州中心医院课题

作者简介: 毛武德(1976-), 男, 主治医师。E-mail: zhj13954266767@163.com

通讯作者: 赵海军。E-mail: n0521@163.com

质较为敏感,最易受到损伤,严重时可出现呼吸窘迫综合征或急性肺损伤,不利于患者恢复^[2]。因此,减轻肢体缺血再灌注损伤是临床研究重点。部分学者^[3]对止血带绑定方法、大小、最长阻断时间、充气压力等进行研究,但难以完全规避止血带自身诱导的不良反应。现阶段,药物干预及缺血预处理是预防缺血再灌注损伤诱发肺损伤的主要方法。右美托咪定(DEX)的镇静、抗焦虑、镇痛、抗交感效果较佳,可有效减轻心理应激反应,减少炎症因子释放,保护免疫反应;且在麻醉工作中,还可保护脑组织、肺脏、心肌组织、肝脏及肾脏^[4-5]。本研究将 DEX 应用在下肢手术患者围术期,探讨其是否具有肺保护作用,以为临床防治工作提供有效依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 9 月至 2020 年 9 月青岛市胶州中心医院收治的 98 例下肢手术患者为研究对象,按照术中是否使用 DEX,将所有患者分为观察组和对照组,每组各 49 例。纳入标准:(1)均在本院骨科进行下肢手术治疗者,且术中均使用止血带;(2)术前 1 周无激素使用史。排除标准:(1)合并慢性下肢缺血性疾病者;(2)合并严重免疫功能缺陷者。本研究符合赫尔辛基宣言相关准则。两组一般资料比较,差异有统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	性别		平均年龄 (岁)	平均体质量 (kg/m ²)	手术时间 (min)	止血带时间 (h)	美国麻醉师协会(ASA)分级		手术种类			
	男	女					I 级	II 级	胫骨踝间骨 折切开复位 内固定术	跟腱断裂 修补术	踝关节骨折 切开复位内 固定术	胫骨骨折切 开复位内固 定术
观察组(n=49)	24(48.98)	25(51.02)	52.56 ± 5.41	20.36 ± 2.34	104.27 ± 11.26	1.24 ± 0.21	30(61.22)	19(38.78)	20(40.81)	10(20.41)	9(18.37)	10(20.41)
对照组(n=49)	23(46.94)	26(53.06)	52.54 ± 5.38	20.32 ± 2.28	105.26 ± 13.21	1.25 ± 0.19	29(59.18)	20(40.82)	19(37.78)	11(22.45)	10(20.41)	9(18.37)
χ^2/t 值	0.041		0.018	0.086	0.399	0.247	0.043		0.179			
P 值	0.840		0.985	0.932	0.691	0.805	0.836		0.981			

1.2 方法

入手术室后,严格监测两组患者生命体征各项指标。建立外周静脉通道,静脉滴注乳酸钠林格注射液 500 mL(河南天方华中药业有限公司),滴注速度 10 mL/(kg·h)。患者取侧卧位,确保患肢在上,垂直正中穿刺 L2~L3 间隙,腰硬联合麻醉,在蛛网膜下腔注射宜昌人福药业提供的盐酸罗哌卡因注射液(规格:10 mL:100 mg)2 mL,时间 10~15 s,在头侧注射,将硬膜外导管置入头侧 3 cm,固定后改为平卧位。抬高患肢 5 min,自远端向近端使用驱血带驱血,随后在大腿中上约 1/3 处缚扎 ATS 单路型止血带(常州市延陵电子设备有限公司),设置充气压力 300 mmHg(缺血标准为:患肢同侧足背动脉搏动时无法扪及)。围术期患者血压低于基础值的 20% 以上则给予石药集团欧意药业有限公司生的麻黄碱苯海拉明片,6 mg/次;心率在 50 次/min 以下则给予 0.25 mg 安徽城市药业股份有限公司生产的硫酸阿托品注射液。在应用止血带期间观察组静脉给药 1 μg/kg 扬子江药业集团有限公司生产的盐酸右美托咪定注射液,10 min 内完成给药,10 min 后维持给药至手术结束,对照组给予同等剂量生理盐水。压力设置:术前收缩压 + 100 mmHg,在维持 1 h 后

松弛 10 min。两组手术及麻醉医师均为同一组。

1.3 观察指标

抽取患者止血带前(T0)、松止血带后 10 min(T1)、松止血带后 1 h(T2)、松止血带后 12 h(T3)时间点桡动脉血。分析两组不同时点肺换气功能变化情况,计算氧合指数(OI) = PaO₂/FiO₂,呼吸指数(RI) = [肺泡动脉氧分压差(P_{A-a}DO₂)/动脉氧分压(PaO₂)], P_{A-a}DO₂ = FiO₂ × 713 - 1.2 × PaCO₂ - PaO₂^[6]。(2)抽取患者 T0、T1、T2、T3 各节点肘静脉血,在 3 000 rpm 速度下离心 10 min 后取上清液。采用 ELISA 法,检测患者血清中白介素-6(IL-6)(上海梵态生物科技有限公司提供试剂盒,货号:FT-T3974)、IL-8(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司提供试剂盒,货号:E-EL-H6008)、丙二醛(MDA)(深圳子科生物科技有限公司提供试剂盒,货号:ZK-H936)、超氧化物歧化酶(SOD)(深圳子科生物科技有限公司提供试剂盒,货号:ZK-H294)。具体方法:先配置好试剂及样品,①加样:设空白孔、标准孔、待测样品孔。加 100 μL 样品稀释液在空白孔,另外两孔分别加 100 μL 标准品或待测样品 100 μL,避免出现气泡,轻晃混匀,酶标板加上盖或覆膜,37 °C 条件下反应 120 min。②弃去液体,甩干,不洗

漆。分别加 100 μL 生物素标记抗体工作液(取 1 μL 生物素标记抗体加 99 μL 生物素标记抗体稀释液的比例配制)于各孔中,37 $^{\circ}\text{C}$ 条件下反应 60 min。③温育 60 min 后,弃液后甩干,洗板 3 次,浸泡 1~2 min/次,350 μL /每孔,甩干。④分别加 100 μL 辣根过氧化物酶标记亲和素工作液(同生物素标记抗体工作液)于各孔中,37 $^{\circ}\text{C}$ 条件下反应 60 min。⑤温育 60 min 后,弃去孔内液体,甩干,洗板 5 次,浸泡 1~2 min/次,350 μL /每孔,甩干。⑥依序每孔加底物溶液 90 μL ,37 $^{\circ}\text{C}$ 避光显色(30 min 内,此时肉眼可见标准品的前 3-4 孔有明显的梯度蓝色,后 3-4 孔梯度不明显,终止)。⑦依序每孔加终止溶液 50 μL ,终止反应(蓝色转黄色)。终止液的加入顺序应尽量与底物液的加入顺序相同。为了保证实验结果的准确性,底物反应时间到后应尽快加入终止液。⑧用酶联仪在 450 nm 波长依序测量各孔的光密度(OD 值)。在加终止液后 15 min 内进行检测。严格按照试剂盒要求进行操作。(3)采用 ELISA 法,方法同上,检测患者 T0、T1、T2、T3 高迁移率族蛋白 1(HMGB1)(深圳子科生物科技有限公司提供试剂盒,货号:ZK-H1377)、可溶性晚期糖基化终末产物受体(sRAGE)(上海研尊生物科技有限公司提供试剂盒,货号:YZ-E988229)水平,严格按照试剂盒说明书操作。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行数据处理与分析。无序分类资料采用 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组 T0、T1、T2、T3 时间点计量资料比较采用重复测量方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验。 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肺换气功能指标比较

两组 OI、RI 组间、时间、交互效应均有统计学意义($P < 0.05$);与 T0 比,两组 T1、T2、T3 时刻 OI 下降,T1、T2、T3 时刻 RI 升高($P < 0.05$);对各时间点比较,T1、T2、T3 时刻观察组 OI 高于对照组,RI 低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组炎症因子水平比较

两组血清 IL-6、IL-8 水平组间、时间、交互效应均有统计学意义($P < 0.05$);与 T0 比,两组 T1、T2、T3 时刻 IL-6、IL-8 升高($P < 0.05$);对各时间点比较,T1、T2、T3 时刻观察组 IL-6、IL-8 低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组氧化应激指标比较

两组血清 MDA、SOD 水平组间、时间、交互效应均有统计学意义($P < 0.05$);与 T0 比,两组 T1、T2、T3 时刻 MDA 水平升高,T1、T2、T3 时刻 SOD 水平降低($P < 0.05$);对各时间点比较,T1、T2、T3 时刻观察组 MDA 水平低于对照组,但同时时间点 SOD 高于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组 sRAGE、HMGB1 水平比较

两组 HMGB1、sRAGE 组间、时间、交互效应均有统计学意义($P < 0.05$);与 T0 比,两组 T1、T2、T3 时刻 HMGB1、sRAGE 水平升高($P < 0.05$);对各时间点比较,T1、T2、T3 时刻观察组 HMGB1、sRAGE 水平低于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 2 两组肺换气功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	OI				RI			
	T0	T1	T2	T3	T0	T1	T2	T3
观察组($n=49$)	356.24 \pm 40.19	259.26 \pm 28.33 *	281.25 \pm 30.61 ** Δ	319.64 \pm 30.25 ** Δ	0.38 \pm 0.09	1.61 \pm 0.17 *	1.31 \pm 0.15 ** Δ	0.42 \pm 0.09 ** Δ
对照组($n=49$)	352.19 \pm 36.17	215.33 \pm 24.26 *	254.26 \pm 26.41 ** Δ	291.26 \pm 30.25 ** Δ	0.37 \pm 0.08	1.72 \pm 0.20 *	1.56 \pm 0.17 ** Δ	0.68 \pm 0.08 ** Δ
t 值	0.524	8.245	4.673	4.644	0.581	2.933	7.719	15.114
P 值	0.601	<0.001	<0.001	<0.001	0.562	0.004	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与 T0 比较;# $P < 0.05$,与 T1 比较; $\Delta P < 0.05$,与 T2 比较。

表 3 两组炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/L)

组别	IL-6				IL-8			
	T0	T1	T2	T3	T0	T1	T2	T3
观察组($n=49$)	1.91 \pm 0.21	5.73 \pm 0.61 *	4.59 \pm 0.52 ** Δ	3.83 \pm 0.44 ** Δ	113.26 \pm 12.41	141.15 \pm 14.28 *	133.45 \pm 12.67 ** Δ	121.23 \pm 14.57 ** Δ
对照组($n=49$)	1.92 \pm 0.23	7.13 \pm 0.82 *	6.94 \pm 0.67 ** Δ	5.22 \pm 0.61 ** Δ	114.25 \pm 13.29	164.25 \pm 15.41 *	151.26 \pm 17.37 ** Δ	142.26 \pm 12.34 ** Δ
t 值	0.225	9.589	19.396	12.937	0.381	7.697	5.799	7.710
P 值	0.823	<0.001	<0.001	<0.001	0.704	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与 T0 比较;# $P < 0.05$,与 T1 比较; $\Delta P < 0.05$,与 T2 比较。

表 4 两组氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MDA (nmol/mL)				SOD (U/mL)			
	T0	T1	T2	T3	T0	T1	T2	T3
观察组 (n=49)	3.78 ± 0.46	6.79 ± 0.68 *	5.16 ± 0.63 *#	4.76 ± 0.54 *#Δ	190.26 ± 21.34	178.21 ± 17.48 *	160.25 ± 17.59 **	150.26 ± 15.41 **Δ
对照组 (n=49)	3.79 ± 0.49	8.91 ± 0.53 *	7.25 ± 0.81 *#	5.36 ± 0.59 *#Δ	189.26 ± 19.41	164.52 ± 14.69 *	127.64 ± 13.64 **	106.32 ± 10.45 **Δ
t 值	0.104	17.213	14.257	5.251	0.243	4.197	10.255	16.520
P 值	0.917	<0.001	<0.001	<0.001	0.809	<0.001	<0.001	<0.001

* P < 0.05, 与 T0 比较; #P < 0.05, 与 T1 比较; ΔP < 0.05, 与 T2 比较。

表 5 两组 sRAGE、HMGB1 水平比较

组别	HMGB1 (ng/mL)				sRAGE (pg/L)			
	T0	T1	T2	T3	T0	T1	T2	T3
观察组 (n=49)	3.36 ± 0.34	3.89 ± 0.41 *	5.84 ± 0.59 *#	7.38 ± 0.83 *#Δ	332.64 ± 35.19	372.15 ± 38.19 *	436.25 ± 45.28 **	667.41 ± 71.29 **Δ
对照组 (n=49)	3.36 ± 0.37	5.31 ± 0.57 *	9.81 ± 1.03 *#	11.26 ± 1.33 *#Δ	330.15 ± 35.44	400.26 ± 40.17 *	639.54 ± 65.21 **	1024.15 ± 110.26 **Δ
t 值	0	14.157	23.412	17.324	0.349	3.550	17.925	19.019
P 值	1.000	<0.001	<0.001	<0.001	0.728	<0.001	<0.001	<0.001

* P < 0.05, 与 T0 比较; #P < 0.05, 与 T1 比较; ΔP < 0.05, 与 T2 比较。

3 讨论

止血带是下肢外科手术的常用辅助设施, 不仅可获得较好的手术视野, 还可减少患者术中出血, 但止血带充气、放气后会诱导机体释放炎症因子及氧自由基, 造成神经麻痹、缺血再灌注损伤、心肺血流动力学改变、血管及软组织损伤等并发症^[6]。DEX 为常见麻醉镇痛药, 催眠、镇静、镇痛效果较佳, 还可抑制交感神经产生的兴奋, 进一步减轻手术创伤导致的应激反应, 稳定血流动力学, 保护心肌^[7-8]。OI、RI 是评估肺换气功能的特殊指标, 在正常状态下, 松开止血带后其他部位血液可迅速填充缺血肢体, 称之为再灌注, 但肢体在缺血期间产生的酸性物质可促进微循环, 产生更多的 CO₂, 影响肺换气功能^[9-10]。但 RI 越小, 机体氧合功能及换气功能越佳。本研究发现, T1、T2、T3 时刻两组 OI 低于 T0 时刻, RI 高于 T0 时刻, 且两组 T1、T2、T3 时刻 OI 呈升高趋势, RI 呈降低趋势, T1、T2、T3 同时间点观察组 OI 高于对照组, RI 低于对照组, 提示在下肢手术患者围术期应用 DEX 预处理, 能有效减少肺功能损伤。分析可能是因为 DEX 预处理能有效调节内源性儿茶酚胺的释放, 进一步改善腺苷酸环化酶活性, 减轻炎症反应及应激水平, 对缺血再灌注引起的肺损伤具有保护作用^[11-12]。

炎症反应会引起机体缺血-再灌注损伤, 而机体在出现缺血-再灌注损伤后可激活中性粒细胞释放炎症因子, 诱发炎症级联反应。IL-6、IL-8 为调节炎症细胞分化的主要因子, 其中 IL-6 为急性相反应促进因子, 有致炎作用, 为炎症反应的重要递质, 可延

迟吞噬细胞吞噬中性粒细胞、激活中性粒细胞, 扩大炎症反应。IL-8 可与中性粒细胞表面受体特异性结合, 释放氧自由基, 促进炎症反应, 形成恶性循环^[13-14]。本研究发现, 松止血带后两组 IL-6、IL-8 均显著升高, 但观察组在 T1、T2、T3 时刻以上指标均低于对照组, 提示采用 DEX 可有效降低止血带应用引起的炎症反应。分析可能是 DEX 可下调单核细胞 Toll 样受体 4 表达, 对炎症因子的表达进行抑制, 减轻炎症反应, 激活机体中抗凋亡信号通路, 减少细胞损伤, 可对缺血再灌注损伤器官发挥保护作用^[15-16]。另缺血再灌注肢体血流恢复初期, 细胞膜上饱和脂肪酸会与氧自由基结合发生脂质过氧化反应, 导致线粒体功能障碍, 脂质过氧化物降解生成 MDA, 为氧自由基评估指标^[17]。另外, 机体在受到外界刺激后对抗氧自由基带来损伤, SOD 可将脂质过氧化物转变为过氧化氢、水, 过氧化氢亦可转化为水, 有效减轻氧化自由基对机体的损伤^[18-19]。本研究发现, 在放松止血带后, 两组 MDA 均显著升高, SOD 降低, 说明下肢手术患者在松弛止血带后存在一定程度的缺血再灌注损伤, 而观察组 T1、T2、T3 时刻 MDA 低于对照组, SOD 高于对照组, 提示 DEX 的应用具有一定抗氧化应激作用, 可降低止血带诱发氧化应激水平, 进一步减轻肺损伤。HMGB1 与受体 sRAGE 结合后可激活 P38MARK 及 P21RAS 信号通路, 诱导炎症及氧化应激反应, 加重细胞损伤^[20]。本研究发现, 放松止血带后两组 HMGB1、sRAGE 均升高, 但观察组 T1、T2、T3 时刻 HMGB1、sRAGE 水平低于对照组, 推测 DEX 通过降低 HMGB1、sRAGE 水平, 抑制中性粒细胞的激活, 减少对肺组织的损

伤。

综上所述,DEX 在下肢手术患者围术期应用较佳,能有效减少缺血再灌注对心肌功能及肺功能的损伤,可能与降低机体应激反应、炎症水平、HMGB1、sRAGE 水平有关。但需要注意的是,DEX 在肝脏内与葡萄糖醛酸结合完成代谢,是在肝药酶系统中完成,且代谢产物多经肾脏排泄。因此,肾功能不全者在应用 DEX 预处理时,需要根据病情酌减药量,避免增加肝肾负荷。

参考文献

[1] 黄海,刘玉杰,冯璐,等. 右美托咪定预处理联合后处理对心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. 中国现代医学杂志,2019,29(7):102-107.

[2] Guo DW,Wang CY,Shih HC. N-acetylcysteine and atorvastatin alleviates lung injury due to ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Journal of the Chinese Medical Association,2019,82(12):909-914.

[3] 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.

[4] Dong J,Guo X,Yang S,*et al.* The effects of dexmedetomidine preconditioning on aged rat heart of ischaemia reperfusion injury[J]. Res Vet Sci,2017,114(28):489.

[5] Cheng J,Zhu P,Han Q,*et al.* Dexmedetomidine attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in neonatal rats by inhibiting TLR4 signaling[J]. J Int Med Res,2018,46(7):2925-2932.

[6] 邢凯慧,王琦,宋依瑾,等. 高频振荡通气联合肺表面活性剂治疗新生儿急性呼吸窘迫综合征的效果及对氧合功能的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2019,33(9):69-72.

[7] 康慨,黄昌仁,陈礼刚,等. 丙泊酚联合右美托咪定治疗脑缺血再灌注损伤患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(14):1205-1207.

[8] 张顺利,任志明,李建国,等. 前列地尔联合右美托咪定预处理对骨骼肌缺血再灌注和继发性肺损伤保护的研究[J]. 重庆医学,2017,46(4):453-455.

[9] 陈月. 右美托咪定对下肢手术患者肢体缺血再灌注诱发肺损伤的影响[D]. 郑州:郑州大学,2015,35(12):1113-1115.

[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] Yuan F,Fu H,Sun K,*et al.* Effect of dexmedetomidine on cerebral ischemia-reperfusion rats by activating mitochondrial ATP-sensitive potassium channel[J]. Metabolic Brain Disease,2017,32(2):1-8.

[12] Liu J,Zhang S,Fan X,*et al.* Dexmedetomidine Preconditioning Ameliorates Inflammation and Blood - Spinal Cord Barrier Damage After Spinal Cord Ischemia-Reperfusion Injury by Down-Regulation High Mobility Group Box 1-Toll-Like Receptor 4-Nuclear Factor κ B Signaling Pathway[J]. Spine,2019,44(2):E74-E81.

[13] Wu Y,Zhang M,Xue Y,*et al.* Effect of microRNAs on vascular endothelial cell injury caused by lower extremity ischemia - reperfusion injury through the AMPK pathway by targeting PFKFB3 [J]. Journal of Cellular Physiology,2018,234(16):2916-2928.

[14] Goncu T,Oguz E,Sezen H,*et al.* Anti-inflammatory effect of lycopen on endotoxin-induced uveitis in rats[J]. Arq Bras Oftalmol,2016,79(6):357-362.

[15] 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 Behav Immun,2017,64(14):195-207.

[16] 何心海,陈星同,杨子恒,等. 右美托咪定调节巨噬细胞极化抑制肾缺血再灌注系统炎症反应[J]. 第三军医大学学报,2020,581(6):78-82.

[17] Küükebe B,Zzeybek D,Abdullayev R,*et al.* Effect of dexmedetomidine on acute lung injury in experimental ischemia-reperfusion model[J]. Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition),2017,67(2):139-146.

[18] Kim E,Kim HC, Lee S,*et al.* Dexmedetomidine confers neuroprotection against transient global cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting inflammation through inactivation of the TLR-4/NF- κ B pathway[J]. Neuroscience Letters,2017,649(14):20-27.

[19] Chong L,Qiang F,Rong M,*et al.* Dexmedetomidine alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress dependent apoptosis through the PERK-CHOP-Caspase-11 pathway[J]. Brain Research,2018,15(1701):246-254.

[20] Jiang LM,Zhou S,Qian Z,*et al.* Dexmedetomidine preconditioning mitigates remote lung injury following limb ischemia-reperfusion by downregulation of HMGB1 and sRAGE levels[J]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies,2017,36(3):146-150.

(收稿日期:2021-03-05

修回日期:2021-04-11)