

右美托咪定在儿童麻醉中的器官保护作用机制研究

吴旭 王诗妍 许银实 (通讯作者)

(延边大学附属医院(延边医院) 吉林延吉 133000)

【摘要】右美托咪定(Dexmedetomidine, DEX)作为一种高选择性 α_2 -肾上腺素能受体激动剂,近年来在儿童麻醉领域的应用日益广泛。与成人相比,儿童各器官系统发育尚未成熟,对麻醉药物的代谢、药效学及不良反应存在显著差异,这使得DEX在儿童患者中的器官保护作用备受关注。本文系统综述了DEX对儿童中枢神经系统、心血管系统、呼吸系统、肾脏及免疫系统的保护作用及其分子机制,旨在为临床合理用药提供理论依据。

【关键词】右美托咪定; 儿童麻醉; 器官保护

Study on the Mechanism of Organ Protection of Dexmedetomidine in Pediatric Anesthesia

Wu Xu Wang Shiyan Xu Yinshi (corresponding author)

(Yanbian University Affiliated Hospital (Yanbian Hospital) Yanji, Jilin 133000)

[Abstract] Dexmedetomidine (DEX), as a highly selective α_2 -adrenergic receptor agonist, has been increasingly used in the field of pediatric anesthesia in recent years. Compared with adults, the development of various organ systems in children is not yet mature, and there are significant differences in the metabolism, pharmacodynamics, and adverse reactions of anesthetic drugs, which makes the organ protective effect of DEX in pediatric patients highly concerned. This article systematically reviews the protective effects and molecular mechanisms of DEX on the central nervous system, cardiovascular system, respiratory system, kidney, and immune system in children, aiming to provide theoretical basis for rational drug use in clinical practice.

[Key words] dexmedetomidine; Pediatric anesthesia; Organ protection

引言

右美托咪定是美托咪定的活性右旋异构体,通过选择性激动 α_2 -肾上腺素能受体(α_2 -AR)发挥镇静、镇痛、抗焦虑及器官保护等多重作用。与传统的 γ -氨基丁酸(GABA)受体或N-甲基-D天冬氨酸受体(NMDAR)激动剂不同,DEX独特的药理特性使其在儿童麻醉中具有显著优势:对呼吸抑制轻微、可模拟自然睡眠状态、减少术后谵妄及行为改变等。随着研究的深入,DEX对儿童围术期重要器官的保护作用逐渐被揭示,其机制涉及抗炎、抗氧化应激、抗凋亡及调节自噬等多条通路。本文将从器官系统角度,全面阐述DEX在儿童麻醉中的器官保护作用及其分子机制。

1.DEX对儿童中枢神经系统的保护作用及机制

神经毒性防护是DEX在儿童麻醉中最受关注的保护作用之一。大量研究表明,常用麻醉药物如七氟烷、丙泊酚等通过GABA或NMDA受体介导的神经毒性可导致儿童急性神经退行性改变和长期神经行为异常。相比之下,DEX不仅不会增加婴幼儿神经发育风险,反而能减轻其他麻醉药物的神经损害。临床研究证实,DEX能显著降低心脏手术患儿血清中神经元特异性烯醇化酶(NSE)和S-100 β 蛋白水平,这两种生物标志物与神经损伤程度密切相关。

DEX的神经保护机制复杂多样:首先,通过抑制儿茶酚胺释放,DEX降低了神经元对兴奋性神经递质谷氨酸的敏感性,减轻兴奋性毒性损伤。其次,DEX能调节凋亡相

关蛋白表达,上调抗凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-XL,同时下调促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3,通过磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 及丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路抑制神经细胞凋亡。第三,DEX 通过抑制炎症反应,降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 等促炎因子水平,其作用可能与抑制 Toll 样受体 4 (TLR4) /核因子- κ B (NF- κ B) 通路有关。此外,DEX 还能减轻氧化应激,增强超氧化物歧化酶 (SOD) 等抗氧化酶活性,减少活性氧 (ROS) 对神经细胞的损害。

在临床应用中,DEX 可有效预防儿童术后谵妄和行为改变。研究表明,DEX 通过降低血清 NSE 水平和调节皮质醇分泌,显著减少扁桃体切除术后患儿认知功能障碍发生率。对于需要神经功能监测的手术,DEX 因其对诱发电位影响较小而成为理想选择,但需注意高剂量可能消除神经系统症状并导致心动过缓和低血压。

2.DEX 对儿童心血管系统的保护作用及机制

心肌保护是 DEX 在儿童麻醉中的另一重要功能,尤其对先天性心脏病 (先心病) 患儿具有重要意义。先心病患儿心肌发育不成熟,体外循环 (CPB) 手术易导致心肌缺血再灌注损伤。研究表明,围术期应用 DEX 可降低先心病患儿心律失常发生率,缩短 ICU 住院时间,并提高心脏自动复跳率。在室间隔缺损修补术中,DEX 预处理组患儿术后心脏指数 (CI)、心搏指数 (SI) 及左心室做功指数 (LCWI) 均显著优于对照组。DEX 的心肌保护机制主要包括:抑制炎症反应,通过下调高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) -TLR4-NF- κ B 信号通路,减少 TNF- α 、IL-6 等炎性因子释放;抗氧化应激,增强 SOD 活性,抑制丙二醛 (MDA) 和 ROS 生成,维持线粒体功能;调节钙离子稳态,通过抑制 L 型钙通道和钠钙交换体表达,减少钙超载所致心肌损伤。此外,DEX 还能促进内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 激活和一氧化氮 (NO) 产生,改善冠状动脉血流。

值得注意的是,DEX 对血流动力学的影响呈剂量依赖

性。低剂量 DEX (0.2-0.5 μ g/kg/h) 可维持心血管稳定性,而高剂量可能导致血压下降和反射性心动过缓。但研究指出,DEX 引起的心动过缓类似于自然睡眠时的生理性变化,一般无需特殊处理。在先心病手术中,DEX 与低剂量芬太尼联用可更好抑制手术应激反应,实现早期拔管并提供更佳术后镇痛。

3.DEX 对儿童呼吸系统及肾脏的保护作用

肺保护方面,DEX 对儿童具有独特优势。儿童呼吸道解剖特点 (舌大、颈短、喉头位置高) 使其更易发生上呼吸道梗阻和肺泡塌陷。DEX 经鼻给药生物利用度高达 84%,可避免静脉穿刺刺激,且对呼吸影响轻微,已成为儿童肺功能检查的理想镇静剂。机制上,DEX 通过抑制自噬和凋亡预防缺血再灌注肺损伤,调节缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) /血红素氧合酶-1 (HO-1) 信号通路维持线粒体动态平衡,改善内毒素诱导的急性肺损伤。在机械通气患儿中,DEX 能减轻氧化应激和炎症反应,保护肺组织。

肾脏保护方面,DEX 主要通过以下机制发挥作用:改善肾血流,抑制血管收缩,降低肾素和精氨酸加压素水平,增加肾小球滤过率;减轻氧化应激,通过 p75 神经生长因子受体 (p75NTR) /p38MAPK/JNK 信号通路减少肾小管细胞凋亡;抑制炎症反应,降低中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL) 等早期肾损伤标志物水平。临床研究显示,DEX 可降低心脏手术后儿童急性肾损伤 (AKI) 发生率,抑制肾小球滤过率下降。对于接受心脏血管造影的儿童,DEX 还能预防造影剂肾病的发生。

4.DEX 对儿童免疫系统的影响及其他保护作用

尽管关于 DEX 对儿童免疫系统影响的研究相对较少,但现有证据表明其可通过调节免疫细胞功能发挥保护作用。作为麻醉辅助药,DEX 可诱导自然杀伤 (NK) 细胞、B 细胞、CD4+T 细胞表达增加,降低皮质醇和全身炎性介质水

平。在动物实验中, DEX 预处理通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)/信号转导和转录激活因子 3(STAT3) 信号通路促进巨噬细胞向 M2 型极化, 减轻肝脏缺血再灌注损伤。此外, DEX 还能降低 NLRC5 表达, 抑制成纤维细胞样滑膜细胞的侵袭、迁移和炎症反应。这些发现提示 DEX 可能对儿童慢性免疫性疾病具有潜在治疗价值, 但需更多临床研究验证。

其他保护作用包括: 在腹腔镜手术中, DEX 通过抑制交感神经活性和调节神经递质释放, 减少恶心呕吐等不良反应, 维持血流动力学稳定; 对于 2 型糖尿病患儿, DEX 可降低围术期心率变异性 (HRV), 减少心血管不良事件; 在烧伤患儿中, DEX 通过改善微循环、减少氧自由基生成, 降低心肌酶谱和炎性因子水平, 发挥心肌保护作用。

5. 结论与展望

右美托咪定作为一种多效性麻醉辅助药物, 通过抗炎、

抗氧化、抗凋亡及调节自噬等多重机制, 对儿童中枢神经、心血管、呼吸、肾脏及免疫系统均具有显著保护作用。与成人相比, DEX 在儿童中的药代动力学特点 (如肝酶活性随年龄变化、清除率更快) 及器官发育特殊性, 使其临床应用需更精准的剂量调整和监测。

未来研究方向应包括: 开展更多针对儿童的大样本随机对照试验, 明确 DEX 对不同年龄段患儿各器官系统的最佳保护剂量和给药时机; 深入探索 DEX 器官保护的分子靶点, 如 $\alpha 2$ -AR 亚型选择性激动剂开发; 评估 DEX 长期应用对儿童神经发育的远期影响; 优化 DEX 与其他麻醉药物的联合应用方案, 以最大化器官保护效益并最小化不良反应。

随着对 DEX 研究的不断深入, 其在儿童麻醉中的器官保护作用将得到更广泛应用, 为改善患儿围术期安全和长期预后提供新的策略。临床医师应充分掌握 DEX 的药理特性和器官保护机制, 根据患儿个体情况制定个性化用药方案, 实现最佳治疗效果。

参考文献:

- [1]王洁, 蔡军.右美托咪定对小儿重要器官保护的积极作用及研究进展[J].中国继续医学教育, 2024, 16 (14): 138-142.
- [2]王琴, 王辉.右美托咪定的器官保护作用及其机制[J].医学综述, 2019, 25 (9): 1822-1826.
- [3]郝倩, 周红梅.右美托咪定在临床麻醉及基础实验中的心肌保护研究进展[J].中国医药导报, 2024, 21 (20): 45-48.
- [4]王琴, 王辉.右美托咪定的器官保护作用及其机制[J].中国现代医学杂志, 2021, 31 (2): 56-60.
- [5]张延卓, 何绪雄, 叶茂英, 等.右美托咪定神经保护作用机制的综述[J].中国继续医学教育, 2021, 13 (9): 195-198.
- [6]周莹莹, 何荷番, 李伟.右美托咪定对脊髓保护作用的研究进展[J].临床麻醉学杂志, 2019, 35 (3): 304-306.
- [7]庞小翼, 张培根, 周阳, 等.右美托咪定滴鼻给药在两种类型先天性心脏病患儿术前镇静方面的临床应用研究[J].中国医院用药评价与分析, 2020, 20 (3): 290-292.
- [8]赵新民, 方芳, 岳书玉, 等.右美托咪定在小儿腹腔镜疝囊高位结扎手术麻醉中的应用[J].临床小儿外科杂志, 2017, 16 (5): 487-490.
- [9]Chen X, Li Y, Li S, et al.Dexmedetomidine attenuates neuronal injury after spinal cord ischemiareperfusion injury by targeting the CNPY2-endoplasmic reticulum stress signaling pathway[J].Acta Pharmacologica Sinica, 2024, 45 (3): 478-491.
- [10]Zhang W, Wang Y, Li W, et al.Neuroprotective effects of dexmedetomidine against hypoxia-induced neuronal injury via PI3K/Akt signaling pathway[J].Neuroscience Letters, 2023, 792: 136936.