

右美托咪定对心脏缺血再灌注损伤的保护作用研究进展

刘一谋, 黄 晶*

重庆医科大学附属第二医院心内科, 重庆

收稿日期: 2024年5月12日; 录用日期: 2024年6月5日; 发布日期: 2024年6月13日

摘 要

右美托咪定(Dexmedetomidine, DEX)是一种高选择性的 α_2 肾上腺素受体激动剂, 该药物具有镇静镇痛、减轻应激及炎症反应及抗焦虑等多种作用, 因此常用于手术围术期或重症监护病房机械通气时的辅助治疗。然而, 动物实验研究和临床试验都已充分证实, 右美托咪定也是一种抗缺血再灌注损伤(Ischemia-Reperfusion Injury, IRI)的心脏保护药物。本文深入总结了右美托咪定在抗心脏缺血再灌注损伤中的作用机制和信号通路; 此外, 本文综述了目前在心脏手术围术期中应用右美托咪定保护缺血心脏的临床研究, 以期为未来的研究方向提供启示。我们希望这些研究成果不仅能够为心脏手术患者带来益处, 还能拓展至更广泛的临床领域, 如急性冠脉综合征患者, 从而使更多患者受益。

关键词

心脏缺血再灌注损伤, 右美托咪定, 心脏保护

Research Progress on the Protective Effects of Dexmedetomidine against Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury

Yimou Liu, Jing Huang*

Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: May 12th, 2024; accepted: Jun. 5th, 2024; published: Jun. 13th, 2024

Abstract

Dexmedetomidine (DEX) is a highly selective α_2 adrenergic receptor agonist known for its seda-

*通讯作者。

文章引用: 刘一谋, 黄晶. 右美托咪定对心脏缺血再灌注损伤的保护作用研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 284-291. DOI: 10.12677/acm.2024.1461774

tive and analgesic properties. It exhibits various effects including pain relief, anti-anxiety properties, and reduction of stress and inflammatory responses, making it a common adjunctive therapy during perioperative surgery and mechanical ventilation in intensive care units. Both animal experimental studies and clinical trials have demonstrated the cardioprotective potential of dexmedetomidine against ischemia-reperfusion injury (IRI). This review article aims to explore the mechanisms and signaling pathways underlying dexmedetomidine's anti-cardiac IRI effects. Furthermore, it will provide an overview of the current use of dexmedetomidine during the perioperative period of cardiac surgery for cardiac protection and suggest potential future research directions. The findings from these studies are expected to not only benefit patients undergoing cardiac surgery, but also have implications for broader clinical applications, such as in patients with acute coronary syndrome, thereby extending the benefits to a larger patient population.

Keywords

Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury, Dexmedetomidine, Cardioprotection

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 右美托咪定的药理作用

DEX 是一种高效且选择性较高的 α_2 肾上腺素能受体激动剂, 它与 α_2 受体的结合比例是 α_1 受体的 1620 倍[1]。根据组织分布特异性和对选择性拮抗剂的亲和性, 广泛分布于中枢神经系统和外周神经系统的 α_2 肾上腺素能受体可进一步分为 α_{2A} 、 α_{2B} 以及 α_{2C} [2]。激动 α_{2A} 受体能产生镇静、镇痛和抗交感效应, 而激动 α_{2B} 受体则能引起血管收缩并触发抗寒颤机制, 另外, α_{2C} 受体参与应激反应、调节肾上腺释放儿茶酚胺, 可作为抗高血压、调节心血管功能等药物的靶点[3]。因此, DEX 在临床上具有多重功效。它可以实现镇静、减弱痛觉传递、抑制去甲肾上腺素释放、控制情绪、调节体温等功能[4]。此外, 它还能促进外周血管收缩以增加外周阻力, 具有广泛的应用范围, 尤其在临床麻醉、ICU 及手术后镇静镇痛等领域中得到广泛应用。因为 DEX 的特异性和高效性, 它成为一种重要的药物选择。通过激动不同类型的 α_2 受体, DEX 能够实现多种治疗效果, 包括镇静、疼痛缓解、抗感染、心血管调节等。其在临床应用中表现出的独特功能, 使其成为医疗领域中不可或缺的一环。

2. 右美托咪定的抗心脏缺血再灌注损伤作用机制

心脏缺血后再灌注是促进组织器官功能恢复和损伤修复的重要过程, 有助于患者康复。然而, 有时候缺血再灌注会导致组织器官功能障碍和结构损伤加重, 这时就会出现缺血再灌注损伤。这种情况指的是在缺血后血液再流入时, 加剧了组织损伤, 甚至可能导致不可逆的损害。

最早在 20 多年前就有关于右美托咪啉对缺血心脏的保护作用的研究, 报道了右美托咪啉通过降低血清去甲肾上腺素浓度, 保持缺血心肌血流, 改善血氧供需平衡的有益作用[5]。在这之后, 国内外多项研究[6] [7] [8]表明, 无论是在心脏手术还是非心脏手术中, DEX 作为麻醉诱导的辅助剂, 可减轻气管插管引起的血流动力学不良反应, 更有效地控制患者心率和血压异常变化, 从而减少由此引发的严重并发症。此外, DEX 因为具有抗交感神经的功能, 可实现对心脏的负性传导, 能有效降低术后的心房纤颤以及室性、室上性心动过速的发生率, 并能有效预防冠状动脉搭桥术所致的窦性心动过速[9] [10], 从而减少因

手术后引起的心律不齐导致的病人围术期死亡。

近年来丰富的临床前研究表明, 右美托咪定(DEX)在抗缺血再灌注损伤中发挥重要作用。这种作用主要通过影响基因表达、调节通道功能、调控神经递质释放、抑制炎症反应以及减少细胞凋亡和坏死等多方面来实现[11]。现针对右美托咪定对心脏缺血再灌注损伤的保护作用机制和信号通路研究进展进行如下总结。

2.1. 抗炎

心肌缺血再灌注损伤时, 炎症反应是心肌细胞受损的主要原因之一。炎症细胞的大量浸润则会增加损伤的严重程度。然而, DEX 通过以下特定信号通路对心脏再灌注损伤时的炎症过程进行调控, 有效减轻损伤程度, 对心肌细胞的保护起到积极作用。

2.1.1. 磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)和细胞外信号调节激酶(ERK) 1/2

有研究指出 DEX 可与心脏 α_2 肾上腺能受体识别后介导磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)/蛋白酶 B 信号通路的激活发挥心脏保护作用[12]。磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)和细胞外信号调节激酶(ERK) 1/2, 是一种被充分研究的保护心脏机制, 通过靶向白细胞介素 1β 合成和巨噬细胞激活来调节炎症, 已被证实是心脏再灌注损伤发生后的挽救激酶途径的关键性信号通路之一[13]。

在 Ibacache M 等学者的研究中首次报道了在体内和离体大鼠 IRI 模型中, 用 DEX 进行预处理, 即在体内和离体模型中, 大鼠心脏局部缺血 30 min, 缺血前用 DEX 再灌注 120 min。研究发现 DEX 通过磷酸化 PI3K、蛋白激酶 B (Akt) 和 ERK 1/2 来激活这些激酶, 从而保护心脏免受 IRI。在这项研究之后, Zhang J、Chang JH 等人的多项研究报道了 DEX 激活心脏中 PI3K 和 Akt 的磷酸化, 并对 IRI 的心脏发挥保护作用[14] [15]。

2.1.2. 高迁移率族蛋白 1 (HMGB1)/Toll 样受体 4/核因子 Kappa B 轴

作为一种 DAMP 蛋白, 高迁移率族蛋白 1 (HMGB1)通常被称为非组蛋白 DNA 结合蛋白, 参与 DNA 的稳定和转录的促进。然而, 最近发现 HMGB1 在缺血时被坏死性心肌细胞被动释放, 并作为 IRI 后炎症的早期介质[16]。

在 Zhang JJ 等人的研究中[17], 通过阻塞左前降支诱导大鼠 30 分钟的缺血, 然后再灌注 120 分钟, 并对实验动物进行 DEX 预处理。研究发现, DEX 预处理通过减轻炎症反应减少心肌 I/R 损伤, 这可能是通过减少 HMGB1 的释放, 并降低了下游 Toll 样受体 4——髓系分化主要反应 88——核因子- κ B (TLR4-MyD88-NF- κ B)信号级联反应实现的。在该团队随后的研究中进一步探索了 DEX 调节 HMGB1 释放并激活心肌 IR 损伤中随后的炎症级联反应的上游途径[18], 研究发现了 DEX 预处理通过激活胆碱能抗炎途径调节心脏 HMGB1 释放来减轻心肌 I/R 损伤。

2.1.3. 信号转导(Signal Transducer)和转录激活因子(Activator of Transcription) 3

信号转导和转录激活因子(STAT)是参与 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子(JAK/STAT)通路的蛋白质家族[19]。信号转导通常是通过细胞外信号分子的传递来引发细胞内部的反应, 而转录激活因子则可以识别 DNA 上的特定序列, 并促进基因的转录。这种信号转导通路和转录激活因子的调控机制在细胞的生长、分化和存活中起着关键作用, 对于维持细胞内稳态和功能的平衡至关重要。JAK/STAT 信号通路是一种重要的信号转导途径, 参与调控细胞的生长、炎症和凋亡等生命活动。在这一通路中, JAK 蛋白通过磷酸化 STAT 蛋白来激活信号传导, 进而形成二聚体, 最终调节靶基因的转录。

在 Chen ZR 等学者的研究中发现, STAT3 在 DEX 诱导的心脏保护中起着核心作用[20]。该研究发现, 在小鼠心肌缺血/再灌注模型中, DEX 预处理降低了血清肌酸激酶-MB 同工酶(CK-MB)水平, 下调炎症反

应水平,同时减少 4-羟基壬烯醛(4-HNE)的产生,同时促进了信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)的磷酸化。该结果在后续的差异表达 mRNA 的生物信息学分析进一步得到证实,这提示 STAT3 信号转导可能参与 DEX 的心脏保护。

2.2. 抗氧化应激

心肌缺血再灌注会引发大量自由基产生,导致组织损伤和细胞死亡。氧化应激和抗氧化机制失衡是主要原因。而在这一过程中,DEX 能够通过一系列方式来发挥抗氧化应激的作用。通过平衡体内的自由基和抗自由基水平,DEX 可以有效减轻细胞膜过氧化、蛋白质变性和线粒体功能障碍等损伤。这种抗氧化作用有助于保护心脏细胞,减少心肌缺血再灌注所带来的不良影响。因此,DEX 在心脏缺血再灌注损伤中发挥着重要作用,为保护心脏提供了可靠的保障。

2.2.1. 核因子红细胞 2 相关因子 2 (Nrf2)相关通路

Nrf2 是细胞调节抗氧化应激反应的关键转录因子,虽然 Nrf2 本身没有抗氧化作用,但它可以启动下游的抗氧化因子,从而保护器官免受损害[21]。

研究人员发现[22],使用 DEX 预处理的大鼠在心肌缺血再灌注损伤的模型中,表现为血清肌酸激酶同工酶和心肌肌钙蛋白 I 浓度较低,梗死面积也较小。而且,它们的室速、室颤等恶性心律失常的发作频率明显下降。实验结果显示,DEX 处理组心肌相关蛋白 Nrf2、血红素加氧酶 1、氧化还原酶 1 表达量明显增加。这表明 DEX 可以通过激活 Keap1-Nrf2/ARE 信号转导通路,减轻心肌缺血再灌注损伤所引起的氧化应激反应。这些发现为预防心肌缺血再灌注损伤提供了重要的参考,同时也为进一步研究心血管疾病的治疗探索了新的方向。

2.2.2. 超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)和丙二醛(Malondialdehyde, MDA)

超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)在人体内起着重要作用,SOD 帮助清除有害的超氧自由基,而 MDA 则是氧化应激的结果。平衡 SOD 和 MDA 的水平对于维持身体健康至关重要。保持适当的 SOD 水平可以减少氧化应激对身体的损害,而过高的 MDA 水平则可能导致氧化应激反应失控。

Han 等研究发现[23],心脏的缺血再灌注损伤可导致细胞 MDA 水平升高,同时使 SOD 水平降低,但在应用 DEX 后,部分失衡水平得以恢复。这些结果表明,DEX 能够通过抑制过量氮氧自由基衍生的活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)来参与调节氧化应激反应,从而减轻心肌细胞的氧化应激反应并产生保护作用。

2.2.3. 硫氧还蛋白 1 (Trx1)依赖性 Akt 通路

Trx1 作为重要的分子,在缺血再灌注和活性氧损伤中扮演着保护心脏的关键角色。在缺氧和氧化应激的环境下,Trx1 的表达会显著增加。

WU 等研究者发现[24] DEX 通过改善心脏功能、减少心肌细胞凋亡和氧化应激来修复心肌缺血再灌注损伤。研究建立了 IRI 大鼠心肌损伤模型,在 DEX 处理后,离体大鼠心脏中的谷胱甘肽(GSH)和 SOD 含量增加,ROS 水平降低,MDA 生成减少。另外,DEX 组中硫氧还蛋白 1 的水平得以保留,并且 Akt 磷酸化水平显著上调,这些作用可以被硫氧还蛋白 1 抑制剂所消除。因此,研究结果表明,DEX 的心脏保护作用部分来源于硫氧还蛋白 1 依赖性 Akt 通路的调节。

2.3. 改善微循环功能障碍

心肌微循环障碍可能会导致冠状动脉血流减少,导致血流分布不均,加重心肌缺血情况。随着心肌缺血后再灌注,内皮细胞受损、微循环血栓形成和冠状动脉痉挛等因素可能进一步加重这一情况。因此,

有效改善心肌微循环障碍在抗再灌注损伤中至关重要。

内皮型一氧化氮合酶/一氧化氮信号通路(eNOS/NO)

多项研究报道, 通过 eNOS/NO 信号通路, DEX 可以减少心肌无复流区域比例, 减小功能障碍的面积, 改善心肌组织的循环分布, 在心肌抗 IRI 保护中起关键作用[15] [25] [26]。

在 Riquelme JA 等人的研究中评估了 eNOS/NO 通路是否介导右美托咪定对心脏 IRI 中的保护作用, 以及内皮细胞是否在这种心脏保护中是否发挥作用[25]。用 Dex 预处理离体成年大鼠心脏 25 min, 测定 eNOS 二聚化和 NO 的生成。然后对心脏进行整体 IR (30/120 min), 并评估 eNOS/NO 通路的作用。研究发现 DEX 通过促进内皮细胞中 eNOS 的产生和活化, 减少心肌梗死面积, 并改善左心室功能。然而, 在 He 等人的研究中发现, 诱导大鼠内皮细胞功能障碍后使用 DEX, 其仍能减少大鼠心肌缺血再灌注损伤, 因而提出右美托咪定发挥心脏保护作用并不依赖于内皮细胞功能[27]。这提示 DEX 通过促进内皮细胞中 eNOS 的产生和活化实现心脏保护只是众多途径之一, 而内皮细胞在 DEX 心脏保护中的具体作用仍需进一步研究。

2.4. 减少内质网应激介导的心肌凋亡

内质网应激引发的心肌炎症和凋亡被认为与心肌缺血再灌注损伤的发展密切相关[21] [28] [29]。内质网发生缺血缺氧时, 会导致细胞内未折叠或错误折叠的蛋白质累积, 从而导致内质网应激, 一旦内质网应激出现时间过长, 它会诱导凋亡信号通路的表达, 最终诱导细胞凋亡[30]。

在 Yang YF 等人的研究中发现[31], DEX 的心脏保护作用是通过下调葡萄糖调节蛋白 78、蛋白激酶 r 样内质网激酶、C/EBP 同源蛋白、肌醇需要蛋白 1、活化转录因子 6 等内质网应激信号通路, 降低肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 等促炎因子的水平, 增加具有抗炎作用的白细胞介素-10 的表达, 从而实现抑制炎症和细胞凋亡, 显著降低冠状动脉血液中心肌损伤标志物肌酸激酶和乳酸脱氢酶的表达水平。

3. 临床研究

除了大量关于 DEX 心脏保护作用的临床前研究外, 已经进行多项临床研究来评估右美托咪啶在临床环境中是否能保护心脏免受缺血再灌注损伤的影响。

一项回顾性观察研究首次报道[32], 在体外循环(CPB)下进行冠状动脉旁路移植术(CABG)的患者中, 氯胺酮联合右美托咪定(DEX)麻醉相比于七氟醚联合舒芬太尼麻醉, 能够降低术后 CK-MB 和 cTnI 水平。结果表明, 氯胺酮 - 右美托咪定麻醉在心脏保护方面优于七氟醚 - 舒芬太尼麻醉。然而, 该研究是仅纳入 38 例患者的小样本回顾性研究, 证据强度有限。

在这项研究之后, 多项随机对照试验(RCTs)报道了在体外循环(CPB)下进行心脏手术期间右美托咪定(DEX)的心脏保护作用。

3.1. 缺血发生前使用 DEX

为了验证 DEX 在缺血发生前的预处理效果, 大多数研究在手术前开始滴注 DEX, 少部分研究在手术期间滴注 DEX。一些 RCT 研究报道了在体外循环下进行心脏手术的患者使用 DEX 的有益效果[33] [34] [35]。这些临床研究中, 研究人员通过测量肌钙蛋白和 CK-MB 水平来评估 DEX 的心脏保护作用。这些研究结果显示, 与对照组相比, DEX 治疗组在术后多个时间点的肌钙蛋白和 CK-MB 水平显著降低。然而, 每项研究的 DEX 滴注起始时间和剂量各不相同。

在这些临床研究之后, 在最近的 1 项纳入 48 项试验、6273 名参与者的高质量 meta 分析中显示[35], 在心脏手术围手术期使用右美托咪定减少了短期死亡率。

3.2. 缺血发生后使用 DEX

对心脏手术中右美托咪啶(DEX)后处理作用的调查仅有一项临床研究[36]。该研究纳入了接受体外循环(CPB)下心脏混合类型手术的患者。DEX 的应用从主动脉夹持后开始, 以负荷剂量 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 再以 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 的维持剂量输入。然而, 研究结果并未显示心脏酶水平在术后有所下降。这些负面结果的原因可能是该研究的样本量较小以及研究中有超过三分之一的患者患有糖尿病, 在糖尿病心脏中, 许多缺血和药物调节作用所需的细胞内信号级联被改变, 这意味着高葡萄糖浓度可能会消除 DEX 处理带来的心脏保护作用[37]。

4. 总结

以上丰富的临床前研究充分地探索了右美托咪啶保护缺血心脏的分子生物学机制, 包括并不限于抑制心肌细胞凋亡、减弱心肌炎症、减轻氧化应激、改善微循环功能障碍等方式, 使我们能有充分的信心相信右美托咪啶可以在缺血心脏的保护中发挥重要作用。然而, 上述研究更多是在 DEX 的预处理(Preconditioning)条件下, 然而, 后处理(Postconditioning)效应被认为比预处理效应更重要, 因为在大多数临床环境中, 发生心脏缺血坏死(如急性心肌梗死)的患者只有在疾病发作后才能接受药物治疗。

然而, 尽管一些临床试验报告了右美托咪啶在减少心脏手术中心肌损伤方面的有益作用, 但右美托咪啶在心脏手术后治疗中的证据仍然有限。进一步的临床前和临床研究评估这些知识差距将有助于 DEX 在心脏手术患者中的应用, 以及在更广泛的临床实践领域的应用, 包括各种急性冠状动脉综合征患者。

参考文献

- [1] Cakir, M., Polat, A., Tekin, S., Vardi, N., Taslidere, E., Rumeysa Duran, Z., *et al.* (2015) The Effect of Dexmedetomidine against Oxidative and Tubular Damage Induced by Renal Ischemia Reperfusion in Rats. *Renal Failure*, **37**, 704-708. <https://doi.org/10.3109/0886022x.2015.1011550>
- [2] Schmitz, J. and Holzgrabe, U. (2011) Die Entwicklung Selektiver α_2 -Rezeptor-Agonisten. *Pharmazie in unserer Zeit*, **40**, 496-502. <https://doi.org/10.1002/pauz.201100446>
- [3] 杨峰, 林成新. 右美托咪啶心血管效应的机制[J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(9): 999-1002.
- [4] 杨逸成, 陈贝儿, 叶凯雁, 等. 右美托咪啶的心脏保护机制及其临床应用价值[J]. 中国医学科学院学报, 2022, 44(1): 130-135.
- [5] Roekaerts, P.M., Prinzen, F.W. and De Lange, S. (1996) Beneficial Effects of Dexmedetomidine on Ischaemic Myocardium of Anaesthetized Dogs. *British Journal of Anaesthesia*, **77**, 427-429. <https://doi.org/10.1093/bja/77.3.427>
- [6] 万军. 右美托咪啶对冠心病患者围手术期心率和血压的影响[J]. 中国医学创新, 2014, 11(26): 47-49.
- [7] 张海媛. 右美托咪啶不同给药方式用于妇科腹腔镜手术的临床麻醉效果比较[J]. 中国实用医药, 2020, 15(3): 141-142.
- [8] Kunisawa, T., Nagata, O., Nagashima, M., Mitamura, S., Ueno, M., Suzuki, A., *et al.* (2009) Dexmedetomidine Suppresses the Decrease in Blood Pressure during Anesthetic Induction and Blunts the Cardiovascular Response to Tracheal Intubation. *Journal of Clinical Anesthesia*, **21**, 194-199. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2008.08.015>
- [9] Chrysostomou, C., Beerman, L., Shiderly, D., Berry, D., Morell, V.O. and Munoz, R. (2008) Dexmedetomidine: A Novel Drug for the Treatment of Atrial and Junctional Tachyarrhythmias during the Perioperative Period for Congenital Cardiac Surgery: A Preliminary Study. *Anesthesia & Analgesia*, **107**, 1514-1522. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318186499c>
- [10] Chrysostomou, C., Morell, V.O., Wearden, P., Sanchez-de-Toledo, J., Jooste, E.H. and Beerman, L. (2012) Dexmedetomidine: Therapeutic Use for the Termination of Reentrant Supraventricular Tachycardia. *Congenital Heart Disease*, **8**, 48-56. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2012.00669.x>
- [11] 杨毅峰, 叶楠, 王琳, 等. 右美托咪啶抗缺血再灌注损伤的信号通路[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(9): 1464-1469.
- [12] Ibacache, M., Sanchez, G., Pedrozo, Z., Galvez, F., Humeres, C., Echevarria, G., *et al.* (2012) Dexmedetomidine Preconditioning Activates Pro-Survival Kinases and Attenuates Regional Ischemia/Reperfusion Injury in Rat Heart. *Bio-*

- chimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1822**, 537-545.
<https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2011.12.013>
- [13] Rossello, X. and Yellon, D.M. (2017) The RISK Pathway and Beyond. *Basic Research in Cardiology*, **113**, Article 2.
<https://doi.org/10.1007/s00395-017-0662-x>
 - [14] Chang, J., Jin, M. and Liu, J. (2020) Dexmedetomidine Pretreatment Protects the Heart Against Apoptosis in Ischemia/Reperfusion Injury in Diabetic Rats by Activating PI3K/Akt Signaling *in Vivo* and *in Vitro*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **127**, Article ID: 110188. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110188>
 - [15] Zhang, J., Jiang, H., Liu, D.H., *et al.* (2019) Effects of Dexmedetomidine on Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury through PI3K-Akt-mTOR Signaling Pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 6736-6743.
 - [16] Song, J., Du, J., Tan, X., Wu, Z., Yuan, J. and Cong, B. (2021) Dexmedetomidine Protects the Heart against Ischemia Reperfusion Injury via Regulation of the Bradykinin Receptors. *European Journal of Pharmacology*, **911**, Article ID: 174493. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174493>
 - [17] Zhang, J., Peng, K., Zhang, J., Meng, X. and Ji, F. (2017) Dexmedetomidine Preconditioning May Attenuate Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Down-Regulating the HMGB1-TLR4-MyD88-NF- κ B Signaling Pathway. *PLOS ONE*, **12**, e0172006. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172006>
 - [18] Zhang, J., Xia, F., Zhao, H., Peng, K., Liu, H., Meng, X., *et al.* (2019) Dexmedetomidine-Induced Cardioprotection Is Mediated by Inhibition of High Mobility Group Box-1 and the Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *PLOS ONE*, **14**, e0218726. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218726>
 - [19] Hu, X., Li, J., Fu, M., Zhao, X. and Wang, W. (2021) The JAK/STAT Signaling Pathway: From Bench to Clinic. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 402. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00791-1>
 - [20] Chen, Z., Hong, Y., Wen, S., Zhan, Y. and Huang, W. (2023) Dexmedetomidine Pretreatment Protects against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Activating STAT3 Signaling. *Anesthesia & Analgesia*, **137**, 426-439.
<https://doi.org/10.1213/ane.0000000000006487>
 - [21] 张晓秀, 吴海鹰, 王艳雪, 等. 右美托咪定激活 Nrf2-ARE 信号通路对创伤性脑损伤的抗氧化作用[J]. 中华重症医学电子杂志(网络版), 2018, 4(2): 176-181.
 - [22] Li, H., Wang, T., Wu, L., Xue, F., Zhang, G. and Yan, T. (2022) Role of Keap1-Nrf2/Are Signal Transduction Pathway in Protection of Dexmedetomidine Preconditioning against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Bioscience Reports*, **42**, BSR20221306. <https://doi.org/10.1042/bsr20221306>
 - [23] Han, H., Dai, D., Hu, J., Zhu, J., Lu, L., Tao, G., *et al.* (2019) Dexmedetomidine Improves Cardiac Function and Protects against Maladaptive Remodeling Following Myocardial Infarction. *Molecular Medicine Reports*, **20**, 5183-5189.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10774>
 - [24] Wu, Z., Davis, J.R.J. and Zhu, Y. (2020) Dexmedetomidine Protects against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Ameliorating Oxidative Stress and Cell Apoptosis through the Trx1-Dependent Akt Pathway. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 8979270. <https://doi.org/10.1155/2020/8979270>
 - [25] Riquelme, J.A., Westermeier, F., Hall, A.R., Vicencio, J.M., Pedrozo, Z., Ibacache, M., *et al.* (2016) Dexmedetomidine Protects the Heart against Ischemia-Reperfusion Injury by an Endothelial eNOS/NO Dependent Mechanism. *Pharmacological Research*, **103**, 318-327. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.11.004>
 - [26] Yoshikawa, Y., Hirata, N., Kawaguchi, R., Tokinaga, Y. and Yamakage, M. (2018) Dexmedetomidine Maintains Its Direct Cardioprotective Effect against Ischemia/Reperfusion Injury in Hypertensive Hypertrophied Myocardium. *Anesthesia & Analgesia*, **126**, 443-452. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000002452>
 - [27] Wang, M., Pan, W., Xu, Y., Zhang, J., Wan, J. and Jiang, H. (2022) Microglia-Mediated Neuroinflammation: A Potential Target for the Treatment of Cardiovascular Diseases. *Journal of Inflammation Research*, **15**, 3083-3094.
<https://doi.org/10.2147/jir.s350109>
 - [28] 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.
 - [29] Ramkiran, S. (2015) BIS Targeted Propofol Sparing Effects of Dexmedetomidine versus Ketamine in Outpatient ERCP: A Prospective Randomised Controlled Trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **9**, UC07-UC12.
<https://doi.org/10.7860/jcdr/2015/12435.5991> 9(5):Uc07-12.
 - [30] Kimura, M., Ichimura, S., Sasaki, K., Masuya, H., Suzuki, T., Wakana, S., *et al.* (2015) Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Apoptosis Contributes to a Skeletal Dysplasia Resembling Platyspondylic Lethal Skeletal Dysplasia, Torrance Type, in a Novel *Col2a1* Mutant Mouse Line. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **468**, 86-91.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.10.160>
 - [31] Yang, Y., Wang, H., Song, N., Jiang, Y., Zhang, J., Meng, X., *et al.* (2021) Dexmedetomidine Attenuates Ischemia/Reperfusion-Induced Myocardial Inflammation and Apoptosis through Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress Signaling. *Journal of Inflammation Research*, **14**, 1217-1233. <https://doi.org/10.2147/jir.s292263>

-
- [32] Říha, H., Kotulák, T., Březina, A., Hess, L., Kramář, P., Szárszoi, O., *et al.* (2012) Comparison of the Effects of Ketamine-Dexmedetomidine and Sevoflurane-Sufentanil Anesthesia on Cardiac Biomarkers after Cardiac Surgery: An Observational Study. *Physiological Research*, **61**, 63-72. <https://doi.org/10.33549/physiolres.932224>
- [33] Wang, D., Lin, Q., Du, M., Zheng, G., Xu, W., Zhang, H., *et al.* (2020) Protective Effect of Dexmedetomidine on Perioperative Myocardial Injury in Patients With Stanford Type-a Aortic Dissection. *Revista da Associação Médica Brasileira*, **66**, 1638-1644. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.12.1638>
- [34] Wang, L., Wang, S., Xing, Z., Li, F., Teng, J. and Jia, T. (2020) Application of Dexmedetomidine in Cardiopulmonary Bypass Prefilling. *Dose-Response*, **18**. <https://doi.org/10.1177/1559325820939764>
- [35] Elgebaly, A., Fathy, S., Sallam, A. and Elbarbary, Y. (2020) Cardioprotective Effects of Propofol-Dexmedetomidine in Open-Heart Surgery: A Prospective Double-Blind Study. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, **23**, 134-141. https://doi.org/10.4103/aca.aca.168_18
- [36] Ueki, M., Kawasaki, T., Habe, K., Hamada, K., Kawasaki, C. and Sata, T. (2014) The Effects of Dexmedetomidine on Inflammatory Mediators after Cardiopulmonary Bypass. *Anaesthesia*, **69**, 693-700. <https://doi.org/10.1111/anae.12636>
- [37] Torregroza, C., Feige, K., Schneider, L., Bunte, S., Stroethoff, M., Heinen, A., *et al.* (2020) Influence of Hyperglycemia on Dexmedetomidine-Induced Cardioprotection in the Isolated Perfused Rat Heart. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 1445. <https://doi.org/10.3390/jcm9051445>