

右美托咪定对脓毒症肾脏功能保护作用的研究进展

苏雨薇^{1,2}, 徐龙河¹, 刘永哲^{1*}

1. 中国人民解放军总医院第三医学中心 麻醉科, 北京 100059

2. 山西医科大学 麻醉学院, 山西 太原 030001

摘要: 脓毒症相关性急性肾损伤目前被认为是与脓毒症相关的最严重并发症之一, 病理生理机制仍不明确。右美托咪定是一种新型高效的 α_2 肾上腺素受体激动剂。在脓毒症中, 右美托咪定可通过抗炎、抗氧化应激、增强自噬调节、影响血流动力学来保护肾脏功能, 因此就右美托咪定对脓毒症肾脏功能的保护作用的研究进展进行了综述。

关键词: 右美托咪定; 脓毒症; 肾脏功能; 保护作用; 抗炎; 抗氧化应激; 自噬调节; 血流动力学

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)12-2917-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.12.045

Research progress on protection of dexmedetomidine on renal function in sepsis

SU Yu-wei^{1,2}, XU Long-he¹, LIU Yong-zhe¹

1. Department of Anesthesiology, The Third Medical Center, PLA General Hospital, Beijing 100059, China

2. College of Anesthesiology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Abstract: Sepsis-associated acute kidney injury is currently considered as one of the most serious complications associated with sepsis, and its pathophysiological mechanism is still unclear. Dexmedetomidine is a novel and efficient α_2 -adrenergic receptor agonist. In sepsis, dexmedetomidine may protect kidney function by anti-inflammatory, anti-oxidative stress, enhancing autophagy regulation, and affecting hemodynamics. This article reviews the research progress on protection of dexmedetomidine on renal function in sepsis.

Key words: dexmedetomidine; sepsis; renal function; protection; anti-inflammatory; anti-oxidative stress; autophagy regulation; hemodynamics

脓毒症是一种严重的疾病, 是由细菌等病原微生物侵入机体引起的全身炎症反应综合征, 导致多个器官的急性损伤, 随后可能发展为多器官衰竭和休克。脓毒症相关性急性肾损伤是住院和危重患者中的常见并发症, 目前被认为是与脓毒症相关的最严重的并发症之一, 与死亡率显著相关。Wang 等^[1]分析了北京 158 家医院的 19 579 名住院患者发生脓毒症相关性急性肾损伤的流行病学, 发现脓毒症相关性急性肾损伤的总体发病率为 48.1%, ICU 患者为 59.2%, 非 ICU 患者为 31.6%, 患者的死亡率为 55%。目前对脓毒症相关性急性肾损伤发病机制的了解和认识大都来自于动物和细胞模型的研究, 病理生理机制仍不明确, 其发病原因可能与血流动力学改变^[2]、炎症^[3]、氧化应激^[4]、凝血功能障碍^[5]、

微血管功能障碍^[6]等相关。右美托咪定是一种新型高效的 α_2 肾上腺素受体激动剂, 不仅有良好的镇静、镇痛、催眠、抗焦虑作用, 而且具有抗炎、抗氧化应激、降低交感神经张力、对重要脏器具有潜在的保护作用^[7], 广泛应用于临床麻醉、重症医学领域。Nakashima 等^[8]对 104 例患重度脓毒症患者进行随机对照研究发现, 与对照组相比, 右美托咪定组患者血清肌酐水平、住院死亡率和 28 d 死亡率显著降低。研究表明, 脓毒症患者通过接受右美托咪定在 10 min 内负荷剂量为 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后以 0.2~0.3 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 连续静脉输注 5 d, 可以降低脓毒症相关性急性肾损伤发生率、减少连续性肾脏替代治疗^[9]。在脓毒症中, 右美托咪定可通过抗炎、抗氧化应激、增强自噬调节、影响血流动力学来保护肾脏功能,

收稿日期: 2022-09-26

作者简介: 苏雨薇, 女, 住院医师, 麻醉学专业硕士研究生。E-mail: 592228771@qq.com

*通信作者: 刘永哲, 女, 副主任医师, 研究生导师。E-mail: lyzgao@163.com

因此本文就右美托咪定对脓毒症肾脏功能的保护作用的研究进展进行了综述。

1 抗炎

脓毒症期间,炎症反应异常可导致器官功能障碍和预后不良。刘璇等^[10]将 42 例脓毒症休克急性肾损伤患者随机分为使用右美托咪定组和对照组,将右美托咪定配成 4 $\mu\text{g/mL}$,并以 1 $\mu\text{g/kg}$ 剂量缓慢静注,输注时间超过 10 min,结果发现右美托咪定有显著的抗炎镇定作用,并可改善肾功能受损,起到对肾脏的保护作用。Liu 等^[11]通过研究右美托咪定对大鼠尾静脉注射脂多糖致脓毒症相关性急性肾损伤的免疫调节作用,分别 iv 右美托咪定 3、5、10、20 $\mu\text{g/kg}$,发现右美托咪定以剂量相关性降低脓毒症相关性急性肾损伤大鼠炎症细胞因子水平,当加入 α_2 肾上腺素受体拮抗剂育亨宾时,右美托咪定对细胞因子产生的调节作用消失,证实右美托咪定作为 α_2 肾上腺素受体激动剂起到了抗炎作用。Qiu 等^[12]通过盲肠结扎穿孔法诱导的脓毒症大鼠模型发现,右美托咪定组死亡率明显降低,组织学变化轻微,脂氧合酶-5 和脂氧素 A4 表达增加,炎症因子白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和 Toll 样受体 4 (TLR4) 在大鼠肾组织中的表达水平也均有所下降,研究结果表明,右美托咪定可能通过脂氧素 A4 等炎症介质抑制 TLR4/核转录因子- κB (NF- κB) 通路来减轻炎症反应,从而调节脓毒症大鼠肾脏的炎症反应,减少大鼠死亡率。Jin 等^[13]通过脂多糖诱导建立大鼠脓毒症相关性急性肾损伤模型,右美托咪定组自建模前 4 d 起每天 ig 右美托咪定 80 mg/kg ,结果表明右美托咪定可能通过下调 TLR4 蛋白表达抑制髓系差异蛋白-88 (MyD88),从而抑制 NF- κB 激活和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达,最终炎症因子的产生受到抑制,提示右美托咪定可能通过抑制 TLR4/MyD88/ NF- κB /iNOS 信号通路抑制炎症介质的产生,从而减轻炎症反应。右美托咪定也可通过介导 TLR4/烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 (NOX4) /NF- κB 信号通路减弱脂多糖诱导的核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族 pyrin 结构域蛋白 3 (NLRP3) 炎症体激活,进而抑制炎症反应,同时这个通路可以抑制氧化应激反应^[14]。在调节组蛋白甲基化层面上,Liu 等^[15]发现 NF- κB 是组蛋白赖氨酸去甲基化酶 5A (KDM5A) 调节的上游信号,右美托咪定可以抑制 NF- κB 信号通路,影响 KDM5A 在基因组 DNA 上

的招募,以保护脓毒症相关性急性肾损伤,证明了右美托咪定可以通过 NF- κB 介导的 KDM5A 抑制有效地减轻脓毒症相关性急性肾损伤。同时右美托咪定在对抗脓毒症的基因转录调控中存在潜在的表观遗传作用。Kang 等^[16]在相同实验模型中检测发现 ip 右美托咪定 40 $\mu\text{g/kg}$ 预处理组逆转了脂多糖诱导的促凋亡和炎症因子表达的增加,包括糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8 (Caspase-8)、TNF- α 、NF- κB p65、IL-6、IL-1 β 和信号转导及转录激活因子 3 (STAT3)。还有一些研究表明右美托咪定可通过影响肾细胞中的 TNF- α 来改善线粒体功能障碍,从而对肾脏细胞和组织具有保护作用^[17]。

从目前的研究结论来看,右美托咪定的抗炎作用可能通过不同途径来减轻脓毒症相关性急性肾损伤,作用机制尚无统一定论,且目前大多还处于探索阶段,有待于进一步的研究证实。

2 抗氧化应激

急性肾损伤是一种多病因导致的复杂过程,目前众多实验证明氧化应激反应是发生术后急性肾损伤的重要机制之一,甚至被认为是促进急性肾损伤发生发展的最终共同通路。氧化应激作为一项重要的发病机制,在脓毒症诱导动物模型中可被检测到。Wang 等^[18]研究了炎症性近端肾小管上皮细胞模型和脂多糖诱导的小鼠脓毒症相关性急性肾损伤模型,结果显示右美托咪定能显著提高小鼠肾组织中超氧化物歧化酶活性,减少细胞内脂质过氧化反应产物丙二醛(MDA)的生成,抑制了肾小管上皮细胞中活性氧(ROS)的产生,表明右美托咪定能减轻氧化应激反应。在脓毒症相关性急性肾损伤中,p75 神经生长因子受体(p75NTR)与细胞凋亡和氧化应激呈正相关,右美托咪定可能通过调节 p75NTR/p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK) /c-Jun 氨基末端激酶(JNK) 信号通路减少部分氧化应激和细胞凋亡,改善了小鼠的脓毒症相关性急性肾损伤。Chen 等^[19]通过 ip 右美托咪定 30 $\mu\text{g/kg}$ 对脂多糖诱导早期脓毒症相关性急性肾损伤大鼠模型发现右美托咪定可能通过与 α_2 肾上腺素受体结合、抑制 I κB 磷酸化、阻止 NF- κB 活化、下调 NF- κB mRNA 表达和阻断激活蛋白 AP-1 易位来保护脂多糖诱导的早期急性肾损伤,这些作用将降低 iNOS 活性,减少一氧化氮(NO)的产生,降低 ROS 水

平, 增强抗氧化应激系统。吴伟芳等^[20]通过盲肠结扎穿孔法诱导的小鼠脓毒症相关性急性肾损伤模型发现, 造模前 30 min 预先 ip 右美托咪定 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 能减轻脓毒症相关性急性肾损伤, 这种作用可能是通过激活核转录因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) /血红素加氧酶-1 (HO-1) 途径抑制细胞氧化应激而产生的。在另外一个小鼠实验中, 同样在造模前 30 min ip 右美托咪定 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 能通过抑制氧化应激反应来改善小鼠脓毒症相关性急性肾损伤, 可能与下调肝细胞生长因子/细胞间质表皮转化因子/蛋白激酶 B (HGF/c-Met/Akt) 通路有关^[21]。Feng 等^[22]研究表明, 在脂多糖诱导的急性肾损伤中, 右美托咪定的肾保护作用主要作用机制是通过 α_2 肾上腺素受体和咪唑啉 I-2 受体结合, 通过 GSK-3 β /Nrf2 信号通路减轻炎症和氧化应激。

3 增强自噬调节

自噬是一种细胞应激反应, 在包括肾脏疾病在内的各种疾病的发病机制中起重要作用。已经证明了自噬在急性肾损伤的肾组织和细胞中得到激活, 并且通过使用抑制剂和自噬缺陷模型进一步证明了自噬在这些急性肾损伤模型中的保护作用^[23]。自噬功能障碍与脓毒症相关性急性肾损伤的发病机制有关。自噬在轻度或中度脓毒症时上调, 而在重度脓毒症时则受到抑制^[24]。Zhao 等^[24]通过 ip 右美托咪定 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 预处理脂多糖诱导的大鼠脓毒症相关性急性肾损伤模型发现右美托咪定通过 α_2 肾上腺素受体和抑制磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 途径增强自噬, 从而清除损伤的线粒体, 减少脂多糖诱导的急性肾损伤中的氧化应激和凋亡。此外, 使用 Atip 和 3-MA 等自噬抑制剂阻断了右美托咪定的肾保护作用, 说明抑制自噬是脂多糖诱导的急性肾损伤的重要发病机制之一, 通过右美托咪定调节肾脏自噬, 氧化应激和细胞凋亡均得到改善。Yang 等^[25]发现, 右美托咪定通过 α_2 肾上腺素受体/单磷酸腺苷活化蛋白激酶/雷帕霉素靶蛋白 (α_2 -AR/AMPK/mTOR) 途径增强自噬, 降低了 NLRP3 炎症小体的活化。

4 影响血流动力学

脓症患者常伴随交感-肾上腺素能过度激活, 内源性去甲肾上腺素释放大量增加^[26]。右美托咪定作为一种 α_2 肾上腺素受体激动剂, 通过激动突触前膜 α_2 肾上腺素受体可抑制去甲肾上腺素的释

放; 激动突触后膜受体, 抑制交感神经活性。临床上, 去甲肾上腺素仍是用于恢复脓症患者平均动脉压的首选血管加压药。难治性脓毒症休克通常表现为需要更大剂量的去甲肾上腺素维持血压。然而在脓毒症相关性急性肾损伤中, 去甲肾上腺素恢复血压会加重潜在的肾髓质低灌注和缺氧^[27]。右美托咪定可提高对外源性血管升压药的反应性^[28]。

Morelli 等^[29]对 38 名脓毒性休克患者进行丙泊酚和右美托咪定镇静研究, 考察对去甲肾上腺素的需求, 结果表明在静脉持续泵注 0.7 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 同等水平的镇静作用下, 从丙泊酚改为右美托咪定后, 显著降低了脓毒性休克患者对儿茶酚胺的需求, 用丙泊酚输注代替右美托咪定后 8 h, 对去甲肾上腺素的血压升高反应保持不变, 这表明右美托咪定诱导的作用在停药后仍然存在。Lankadeva 等^[30]通过建立绵羊脓毒症相关性急性肾损伤模型, iv 右美托咪定 0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 作为辅助治疗, 可将平均动脉压恢复至病前水平, 所需的去甲肾上腺素剂量减半, 可防止单独使用去甲肾上腺素引起的肾髓质灌注不足和缺氧加重, 并与肌酐清除率的进行性改善有关, 其可能原因是右美托咪定改善了血管对儿茶酚胺和血管紧张素 II 的反应性。由此可见, 右美托咪定可减少脓症患者去甲肾上腺素用量, 但右美托咪定在减少脓症患者去甲肾上腺素的剂量方面等研究仍有待大型随机试验确定。

5 结语

右美托咪定可通过多种机制来保护脓毒症导致的急性肾损伤, 对脓毒症相关性急性肾损伤患者预后带来积极的影响。近年来, 右美托咪定对脓毒症相关性急性肾损伤在氧化应激和抗炎方面作用机制已成研究热点, 但目前右美托咪定对脓毒症肾脏功能保护的相关机制尚未完全阐明, 且未统一结论。现在大部分研究仍以基础实验和小样本量临床试验为主, 今后可开展更多大样本的临床研究来探究右美托咪定的用药剂量对脓毒症相关性急性肾损伤治疗的影响和相关作用机制, 提供更多的理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang H, Ji X, Wang A Y, *et al.* Epidemiology of sepsis-associated acute kidney injury in Beijing, China: A descriptive analysis [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 5631-5649.
- [2] Fani F, Regolisti G, Delsante M, *et al.* Recent advances in

- the pathogenetic mechanisms of sepsis-associated acute kidney injury [J]. *J Nephrol*, 2018, 31(3): 351-359.
- [3] Peerapornratana S, Manrique-Caballero C L, Gómez H, *et al.* Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment [J]. *Kidney Int*, 2019, 96(5): 1083-1099.
- [4] Ow C P C, Trask-Marino A, Betrie A H, *et al.* Targeting oxidative stress in septic acute kidney injury: From theory to practice [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(17): 3798.
- [5] 张春芳, 王慧娟. 脓毒症继发急性肾损伤过程中的凝血变化 [J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(1): 15-18.
- [6] Lankadeva Y R, Okazaki N, Evans R G, *et al.* Renal medullary hypoxia: a new therapeutic target for septic acute kidney injury? [J]. *Semin Nephrol*, 2019, 39(6): 543-553.
- [7] Dardalas I, Stamoula E, Rigopoulos P, *et al.* Dexmedetomidine effects in different experimental sepsis in vivo models [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 856: 172401.
- [8] Nakashima T, Miyamoto K, Shima N, *et al.* Dexmedetomidine improved renal function in patients with severe sepsis: An exploratory analysis of a randomized controlled trial [J]. *J Intensive Care*, 2020, 8: 1.
- [9] Liu J, Shi K, Hong J, *et al.* Dexmedetomidine protects against acute kidney injury in patients with septic shock [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(2): 22430-22230.
- [10] 刘璇, 于巍巍, 栾卫红. 右美托咪定对感染性休克急性肾损伤患者的血流动力学及炎症因子的影响 [J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(6): 44-45.
- [11] Liu W, Yu W, Weng Y, *et al.* Dexmedetomidine ameliorates the inflammatory immune response in rats with acute kidney damage [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 3602-3608.
- [12] Qiu R, Yao W, Ji H, *et al.* Dexmedetomidine restores septic renal function via promoting inflammation resolution in a rat sepsis model [J]. *Life Sci*, 2018, 204: 1-8.
- [13] Jin Y H, Li Z T, Chen H, *et al.* Effect of dexmedetomidine on kidney injury in sepsis rats through TLR4/MyD88/NF- κ B/iNOS signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(11): 5020-5025.
- [14] Yao Y, Hu X, Feng X, *et al.* Dexmedetomidine alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by inhibiting the NLRP3 inflammasome activation via regulating the TLR4/NOX4/NF- κ B pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(10): 18509-18523.
- [15] Liu Y, Yu Y, Zhang J, *et al.* The therapeutic effect of dexmedetomidine on protection from renal failure via inhibiting KDM5A in lipopolysaccharide-induced sepsis of mice [J]. *Life Sci*, 2019, 239: 116868.
- [16] Kang K, Gao Y, Wang S C, *et al.* Dexmedetomidine protects against lipopolysaccharide-induced sepsis-associated acute kidney injury via an $\alpha 7$ nAChR-dependent pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 210-216.
- [17] Kiyonaga N, Moriyama T, Kanmura Y. Effects of dexmedetomidine on lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in rats and mitochondrial function in cell culture [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109912.
- [18] Wang Z, Wu J, Hu Z, *et al.* Dexmedetomidine alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by inhibiting p75NTR-mediated oxidative stress and apoptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 5454210.
- [19] Chen Y, Luan L, Wang C, *et al.* Dexmedetomidine protects against lipopolysaccharide-induced early acute kidney injury by inhibiting the iNOS/NO signaling pathway in rats [J]. *Nitric Oxide*, 2019, 85: 1-9.
- [20] 吴伟芳, 吴奕隆, 谭双羽, 等. 右美托咪定对脓毒症急性肾损伤小鼠的影响研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(18): 2167-2170.
- [21] 吴伟芳, 黄燕愉, 张晓丹, 等. 右美托咪定改善脓毒症小鼠急性肾损伤的作用机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(21): 3477-3480.
- [22] Feng X, Guan W, Zhao Y, *et al.* Dexmedetomidine ameliorates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in rats by inhibiting inflammation and oxidative stress via the GSK-3 β /Nrf2 signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18994-19009.
- [23] Mei S, Livingston M, Hao J, *et al.* Autophagy is activated to protect against endotoxin acute kidney injury [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22171.
- [24] Zhao Y, Feng X, Li B, *et al.* Dexmedetomidine protects against lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by enhancing autophagy through inhibition of the PI3K/AKT/mTOR Pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 128.
- [25] Yang T, Feng X, Zhao Y, *et al.* Dexmedetomidine enhances autophagy via $\alpha 2$ -AR/AMPK/mTOR pathway to inhibit the activation of NLRP3 inflammasome and subsequently alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 790.
- [26] Dargent A, Bourredjem A, Argaud L, *et al.* Dexmedetomidine to reduce vasopressor resistance in refractory septic shock: Protocol for a double-blind randomized controlled pilot trial (ADRESS Pilot study) [J]. *Front Med*, 2022, 9: 968274.
- [27] Lankadeva Y R, Kosaka J, Evans R G, *et al.* Intrarenal and urinary oxygenation during norepinephrine resuscitation in ovine septic acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2016, 90(1): 100-108.
- [28] Julien C, Oréa V, Quintin L, *et al.* Renal sympathetic nerve activity and vascular reactivity to phenylephrine after lipopolysaccharide administration in conscious rats [J]. *Physiol Rep*, 2017, 5(4): e13139.
- [29] Morelli A, Sanfilippo F, Arnemann P, *et al.* The Effect of propofol and dexmedetomidine sedation on norepinephrine requirements in septic shock patients: A crossover trial [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(2): e89.
- [30] Lankadeva Y R, Ma S, Iguchi N, *et al.* Dexmedetomidine reduces norepinephrine requirements and preserves renal oxygenation and function in ovine septic acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2019, 96(5): 1150-1161.