

本文引用:薛国剑,郝建华.右美托咪定在心血管手术麻醉中的应用进展[J].新乡医学院学报,2016,33(1):73-77. DOI: 10.7683/xyxyxb.2016.01.022.

【综述】

右美托咪定在心血管手术麻醉中的应用进展

薛国剑, 郝建华

(中国人民解放军总医院第一附属医院麻醉科,北京 100048)

摘要: 右美托咪定属于 α_2 肾上腺素能受体激动剂,具有高效、高选择性的特点,并通过激动分布于机体中的 α_2 肾上腺素能受体产生镇静、镇痛、抗焦虑及降低交感神经张力的效果。同时,在实际应用中呼吸抑制及脑电干扰现象不明显,能有效维护术中血流动力学稳定,降低阿片类麻醉药物的使用剂量。近年来,右美托咪定在心血管手术麻醉中的应用逐渐增多,临床研究证实,右美托咪定在抗心律失常和缺血再灌注损伤中具有保护心血管的作用。因此,加强对右美托咪定的深入研究能够使其心血管保护作用机制更加清晰,并进一步改善相关患者的预后。

关键词: 右美托咪定;心血管手术;保护机制;麻醉

中图分类号: R614 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2016)01-0073-05

右美托咪定属于咪唑类衍生物,是一种新型的高效、高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂,具有显著的镇静、镇痛、抗焦虑及降低交感神经张力作用,且无呼吸抑制及黏膜刺激作用,无色无味^[1]。美国食品及药物管理局于1999年首次批准右美托咪定可应用于重症监护室机械通气成年人患者的镇静(<24 h),并于2008年再次批准该药应用于其他患者^[2]。右美托咪定对肾脏^[1]、呼吸^[3]及神经系统^[4]具有显著的保护作用。近年来,部分临床研究在心血管手术中采取右美托咪定辅助其他麻醉药物进行联合麻醉^[5],逐渐使其成为心血管手术中的麻醉辅助药物。本文就右美托咪定的药理学特征、在心血管手术麻醉中的应用效果及优势、该药对心脏的保护机制研究进展作一综述。

1 右美托咪定的药理学特点和作用

1.1 右美托咪定的药理学特点 右美托咪定属于 α_2 肾上腺素能受体激动剂,其化学名为 α -4-[1-(2,3-二甲基)乙基]-1H-咪唑,其化学结构与可乐定较为相似,但与 α_1 、 α_2 肾上腺素能受体相结合的程度不同,右美托咪定与 α_1 、 α_2 肾上腺素能受体相结合,结合比例为1 620:1,对 α_2 肾上腺素能受体的亲和力为可乐定(α_1 、 α_2 肾上腺素能受体结合比例为200:1)的8倍左右,右美托咪定较可乐定内在活性更强,其半衰期(6 min)和清除半衰期(120 min)相对较短^[6]。右美托咪定能够通过G蛋白偶联受体

使细胞内的环磷腺苷及其依赖的蛋白激酶、腺苷酸环化酶水平下降,提高合成代谢,对分解代谢产生抑制作用,通过降低神经递质的释放和钙内流,引起突触前抑制,并引起离子通道发生磷酸化。

1.2 右美托咪定的药理学作用 右美托咪定具有剂量依赖性镇静和催眠效果,其镇静靶点主要分布于中枢蓝斑核,该区域为脑内受体最为密切的部分,能对睡眠和觉醒进行调节。右美托咪定通过结合中枢神经系统蓝斑核内的 α_2A 受体产生镇静及催眠效果,使患者能够出现稳定自然的非动眼睡眠,且呼吸抑制不明显。右美托咪定还在产生镇静效果的过程中使脑血流减少,颅内压下降,容易唤醒患者,并有效改善患者的神经功能,同时使谵妄的发生率下降。因此,右美托咪定可用于颅脑病变患者的手术麻醉。

右美托咪定通过作用于脊髓后角的 α_2A 受体,使细胞膜发生超极化,对神经元放电产生抑制作用,并使疼痛向大脑传导的信号减弱。在鞘内进行右美托咪定辅助或单独鞘内注射镇痛作用明显,同时能有效减少因使用利多卡因导致的神经细胞凋亡^[7]。

右美托咪定通过作用于突出前膜,能够使 α_2 受体激动剂通过对机体中枢及外周神经系统的交感神经末梢发生作用,使去甲肾上腺素的释放受到抑制,引起心率减缓、血压降低,并起到镇静、镇痛效果。MATSUNAMI等^[8]研究发现,右美托咪定能够使心率及血压维持稳定,并能够有效避免术后神经系统不良反应的出现。但同时有研究指出,如机体存在心脏传导阻滞或血容量不足时,应谨慎应用该药物^[9]。

2 右美托咪定在心血管手术麻醉中的应用

2.1 右美托咪定在成年人心血管手术麻醉中的应用

2.1.1 右美托咪定在心脏瓣膜置换术麻醉中的应用

右美托咪定因具有镇静、镇痛、抗焦虑及降低交感神经张力作用,可用于成人心血管手术中,国外学者曾对应用丙泊酚或右美托咪定麻醉的心脏瓣膜置换术和冠状动脉旁路移植术患者的镇静数据进行统计分析发现,右美托咪定麻醉的患者较丙泊酚麻醉的患者实现早期拔管的例数增多,在术后平均拔管时间和住院时间上,右美托咪定麻醉的患者显著低于丙泊酚麻醉的患者,同时,应用右美托咪定和丙泊酚麻醉的患者在重症监护病房的病死率差异无统计学意义^[10]。张加强等^[11]对30例心脏瓣膜置换术患者进行围术期观察发现,右美托咪定在诱导期静脉预先注射深麻醉效果显著,脑电双频指数(bispectral index, BIS)下降,同时能够使瓣膜置换术患者在气管内插管时的心血管反应减轻,维持了患者血流动力学的稳定。国内学者在体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)瓣膜置换术中,采用 $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 负荷量的右美托咪定静脉注射,并在注射结束后持续静脉滴注,速率为 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。经过观察及数据统计发现,该方法能够使患者的炎症反应及脑损伤程度显著减轻^[12]。且周红梅等^[13]在对15例CPB心脏瓣膜置换术患者麻醉诱导前采用 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 负荷量的右美托咪定静脉滴注,之后予以 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 右美托咪定持续静脉滴注,发现右美托咪定能够显著降低CPB心脏瓣膜置换术中复温期的脑氧摄取率,有效避免了复温期发生的脑氧供需失衡,使患者大脑缺血性损伤的发生率降低。以上研究均说明在心脏瓣膜置换术的麻醉过程中,右美托咪定可作为理想的麻醉辅助药物。

2.1.2 右美托咪定在冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)麻醉中的应用

因麻醉及手术的刺激能够造成机体内儿茶酚胺等应激激素水平的上升,造成在冠状动脉旁路移植术中患者的心率加快,血压升高,心肌耗氧量增加,使患者的心肌缺血症状加重。KARAMAN等^[14]通过对20例冠状动脉旁路移植术患者连续滴注 $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 负荷量右美托咪定10 min后再予以 $0.2 \sim 0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 负荷量维持滴注,结果发现,在右美托咪定静脉滴注过程中,患者未出现心动过缓及严重低血压等情况,在锯开胸骨及CPB期间也未出现明显的心率加快及血压上升,有效维持了术中血流动力学的稳定。说明右美托咪定能够维持冠状动脉旁路移植术患者术中血流动力学的稳定。

引起围术期心血管并发症的一种重要因素是机体的应激反应,右美托咪定的应用能够较好地控制术中应激反应,并显著降低冠状动脉旁路移植术患者心肌梗死等围术期心血管并发症的发生率。国外学者将80例行择期冠状动脉旁路移植术的患者随机分为2组,一组患者采取连续滴注 $1.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 负荷量右美托咪定30 min,另一组患者采取 $9 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 氯化钠代替,结果显示,右美托咪定组患者较 $9 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 氯化钠组患者术中和术后的窦性心动过速发生率显著下降,且该研究结果还显示,右美托咪定还能降低 β 受体拮抗剂的使用剂量^[15]。一项大型研究通过将1134例行冠状动脉旁路移植术和冠状动脉旁路移植术联合瓣膜手术的患者分为2组,一组患者手术麻醉选择右美托咪定静脉滴注,另一组患者则选择其他麻醉方式(对照组),结果显示,选择右美托咪定麻醉的患者在术后1 a的病死率显著低于对照组,且术后谵妄的发生率显著下降^[16]。另一项研究中,将162例行非停跳冠状动脉旁路移植术的患者分为右美托咪定组和对照组,结果显示,采用右美托咪定能够使行非停跳冠状动脉旁路移植术的患者的心肌损伤显著减轻,具有一定的心肌保护效果^[17]。

2.2 右美托咪定在儿童先天性心脏病手术麻醉中的应用

2.2.1 右美托咪定在小儿心血管手术麻醉中的应用效果

有研究显示,右美托咪定应用于儿童心血管手术,能够有效预防心率失常,原因为其能够对交感神经及窦房结功能产生抑制作用,从而使心率减慢。右美托咪定无明显呼吸抑制作用,能够应用于先天性心脏病患儿的术后镇静和镇痛^[18]。在心血管手术中, α_2 受体激动剂能够对应激反应产生抑制效果,使心血管并发症发生率下降。有国外学者将先天性心脏病患儿随机分为 $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 芬太尼组、 $25 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 芬太尼组及 $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 芬太尼组联合右美托咪定组(在静脉注射 $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 右美托咪定后持续静脉滴注,速率为 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,至体外循环结束),研究结果显示, $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 芬太尼组患儿出现严重凝血功能障碍及存在较高的输血要求等应激反应,而 $25 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 芬太尼组患儿的应激反应得到有效抑制,但 $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 芬太尼组联合右美托咪定组不仅能有效抑制患儿术中的应激反应,还能减少芬太尼的用量,能够使患儿较早拔除气管导管并控制术后疼痛状况^[19]。张燕等^[20]将右美托咪定应用于体外循环法洛四联征矫正术患儿后,发现 $0.6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 负荷量右美托咪定静脉滴注具有一定的心肌保护作用,CHRYSOSTOMOU等^[21]将52例先天性心脏病患儿分为右美托咪定组和对照

组,右美托咪定组在麻醉诱导开始后予以 $0.7 \sim 0.8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 负荷量右美托咪定静脉滴注,直至术毕。右美托咪定组患儿术后室性心动过速、室上性心动过速、窦性心动过速发生率和术后心率分别为 0% 、 6% 、 6% 、 $(127 \pm 3) \text{次} \cdot \text{min}^{-1}$,对照组分别为 25% 、 25% 、 40% 、 $(141 \pm 5) \text{次} \cdot \text{min}^{-1}$,说明右美托咪定能够提高先天性心脏病患儿手术的安全性,使患儿围术期可能出现的快速心律失常的发生率降低。国内学者在体外循环先天性心脏病患儿手术中应用右美托咪定辅助麻醉后,右美托咪定可使血浆 S-100 β 蛋白及神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE) 释放受到抑制,从而降低了 S-100 β 蛋白及 NSE 水平,使患儿术后神经系统并发症发生率下降,说明右美托咪定能够减轻体外循环先天性心脏病患儿术中可能引起的脑损伤,维持血流动力学的稳定^[22]。

2.2.2 右美托咪定在小儿心导管介入手术麻醉中的应用 小儿导管介入术中需要在对呼吸无明显影响的前提下进行深度镇静,从而使操作过程的精确性和安全性得到保障。国外有学者在小儿心导管介入术中应用丙泊酚、氯胺酮联合右美托咪定(右美托咪定组)进行麻醉,发现与单纯使用丙泊酚联合氯胺酮麻醉相比,右美托咪定能够使患儿的心率显著变缓,苏醒时间和呼吸道支持的比例也明显下降,使局部麻醉操作及患儿术中的体动行为减少,维持了患儿血流动力学的稳定^[23]。GOYAL^[24]在先天性心脏病患儿介入手术中单纯应用右美托咪定麻醉发现,右美托咪定能够有效避免患儿发生呼吸抑制,使呼吸道保持通畅,在 BIS 的监测中对右美托咪定的剂量进行调整,患儿手术过程均顺利完成。

2.2.3 右美托咪定在小儿心血管手术术后镇静的应用 右美托咪定在小儿心血管手术术后机械通气镇静研究较多,研究结果多显示右美托咪定能够有效减缓患儿的心率和降低血压,对患儿心脏的排出量和后负荷影响甚微,对患儿的肺血管阻力和心肌功能无明显影响,右美托咪定在应用过程中无明显反弹性停药及成瘾性等不良反应^[25]。SHUPLOCK 等^[26]通过在小儿先天性心脏病室间隔或房间隔缺损修补术后给予 $0.6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 负荷量右美托咪定静脉滴注,取得良好的镇静和镇痛效果,对术后拔管时间无明显影响。该剂量也被其他文献^[27]推荐,认为 $0.6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 负荷量右美托咪定能够使术后镇静和镇痛效果较其他剂量更加持久,安全有效。在重症监护室中对机械通气及需要各种有创操作的患儿应用右美托咪定处理,可有效提高镇静效果和避免患儿躁动,使阿片类镇痛药物的使用剂

量减少,降低了不良反应的发生率。

3 右美托咪定的心脏保护机制

3.1 线粒体通透性转化孔开放抑制作用 线粒体为细胞能量的供应站,线粒体是心脏保护效应的最终效应细胞器。线粒体通透性转化孔是线粒体内外信息交流的重要通道,线粒体通透性转化孔大量开放能够通过相对分子质量 1 500 的分子,改变线粒体胶体渗透压并引起线粒体肿胀,进一步引起外膜受损,使细胞色素 C 释放水平提高,加速了细胞凋亡和坏死。JIANG 等^[28]研究发现,右美托咪定预处理不仅能够抑制再灌注初期的线粒体通透性转化孔的开放,还可以使已开放的线粒体通透性转化孔关闭。通过对大鼠全脑缺血再灌注损伤模型研究发现,采用右美托咪定预处理后,能够使大鼠离体心脏全脑缺血再灌注时的线粒体受损情况大大降低,分析可能与其对线粒体通透性转化孔开放的抑制作用相关。采取何种机制对线粒体通透性转化孔产生抑制有待于进一步研究。

3.2 抗炎作用 心肌缺血再灌注损伤在对心肌细胞损伤的过程中通常存在炎性细胞浸润,并伴有以细胞因子产生为主要特征的炎症反应。有研究报道,右美托咪定能使氧自由基和细胞因子的释放水平降低,在一定程度上对器官产生保护效果^[28]。当存在全脑缺血再灌注时,右美托咪定能使脑组织中的丙二醛含量、一氧化氮及肿瘤坏死因子- α 水平下降,使超氧化物歧化酶及过氧化氢酶活性提高,使其神经受损情况减轻。还有报道称,氯胺酮联合右美托咪定能够对炎症因子和细胞因子的释放水平进行抑制,产生肺保护作用^[23]。虽然目前尚无针对右美托咪定对心肌缺血时炎症因子释放水平情况的研究,但从右美托咪定对其他脏器的保护机制上来看,右美托咪定对心脏的保护作用可能与其抗炎机制有一定的关联,这有待进一步相关研究进行确证。

3.3 抗交感神经作用 交感神经兴奋能够促进机体儿茶酚胺释放,导致心率加快,心肌耗氧量上升,进一步产生心律失常和心肌缺血等症状。研究显示,延髓孤束核中存在大量 α_2 肾上腺能受体,与右美托咪定结合后能够提高迷走神经活动强度,降低心肌腺苷-3',5'-环磷酸水平和减少 L 型钙通道电流,使心肌有效不应期和复极化得到延长^[29]。还有动物实验表明,右美托咪定能够在心肌耗氧量不增加的情况下,使血浆中的去甲肾上腺素水平下降超过 80%,降低心率和提高平均动脉压,改善缺血区域和非缺血区域的血流比值,产生一定的心肌保护效果^[30]。因右美托咪定能够产生抗交感神经作用,

从而能够引起心率减慢、血压下降及负性的变时效果,心血管事件中最为常见的术后并发症为心律失常,发生率约为36.7%,主要原因为血浆儿茶酚胺水平的上升,右美托咪定能够使儿茶酚胺的分泌水平下降,并产生变时效果,使心律失常的发生率下降^[31]。有个案报道显示,某肺癌患者术后发生室上性快速心律失常,采取心脏电复律和常规的抗心律失常药物均无明显效果,但应用右美托咪定后,心动过速情况得到明显改善,并恢复至窦性心律^[32]。

3.4 抑制心肌细胞凋亡作用 心肌缺血再灌注损伤能够促使心肌细胞凋亡。大量动物或临床研究表明,机体在经历长时间缺血或全脑缺血再灌注后,细胞会产生显著的凋亡特征^[30]。有研究报道,蛋白激酶和细胞外信号调节激酶在细胞存活和凋亡中扮演着重要角色,此2种酶通路的激活与 α_2 受体密切相关^[33]。周宁等^[34]报道,右美托咪定通过与心脏 α_2 受体相结合,使蛋白激酶B、细胞外信号调节蛋白激酶1/2等存活信号通路加速激活,通过减少心肌细胞的凋亡而使心肌梗死面积减小。右美托咪定是否存在具有保护心肌作用的其他通路有待进一步研究。

4 小结

右美托咪定作为麻醉辅助用药,具备镇静、镇痛、抗交感神经及降低应激反应的作用^[35],在围术期还能维持患者血流动力学的稳定,降低心肌缺血、术后心律失常的发生率,并减少麻醉药物的使用剂量。在应用过程中,右美托咪定会引起心率减慢和血压下降等不良反应,但与其他镇静、镇痛药物比较,右美托咪定在心血管围术期的应用中具有显著的优势,其安全剂量及具体作用机制还有待于进一步研究探索。

参考文献:

- [1] 薛国剑,郝建华,李平,等.经鼻滴入右美托咪定对肾结石患儿术前镇静的效果[J].新乡医学院学报,2015,32(6):549-551.
- [2] O'NEIL T, RODGERS P E, SHULTZ C. Dexmedetomidine as adjuvant therapy for acute postoperative neuropathic pain crisis[J]. *J Palliat Med*, 2014, 17(10):1164-1166.
- [3] 于健,李睿,姚文瑜.右美托咪啉预处理对下肢缺血再灌注致肺损伤的保护作用[J].中华医学杂志,2014,94(44):3510-3514.
- [4] CHI O Z, GRAYSON J, BARSOUM S, et al. Effects of dexmedetomidine on microregional O_2 balance during reperfusion after focal cerebral ischemia[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(1):163-170.
- [5] AKEJU O, PAVONE K J, WESTOVER M B, et al. A comparison of propofol and dexmedetomidine-induced electroencephalogram dynamics using spectral and coherence analysis[J]. *Anesthesiology*, 2014, 121(5):978-989.
- [6] NAJA Z M, KHATIB R, ZIADE F M, et al. Effect of clonidine versus dexmedetomidine on pain control after laparoscopic gastric sleeve: a prospective, randomized, double-blinded study[J]. *Saudi J Anaesth*, 2014, 8(Suppl 1):S57-S62.
- [7] KIM H J, KIM W H, KIM G, et al. A comparison among infusion of lidocaine and dexmedetomidine alone and in combination in subjects undergoing coronary artery bypass graft: a randomized trial[J]. *Contemp Clin Trials*, 2014, 39(2):303-309.
- [8] MATSUNAMI S, KOMASAWA N, KUZUKAWA Y, et al. Awake insertion of i-gel under dexmedetomidine sedation in a patient with severe obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Masui*, 2014, 63(7):807-809.
- [9] FUJIWARA A, KOMASAWA N, MINAMI T. Pectoral nerves (PECS) and intercostal nerve block for cardiac resynchronization therapy device implantation[J]. *Springerplus*, 2014, 8(3):409.
- [10] BEN-DOR I, LOOSER P M, MALUENDA G, et al. Transcatheter aortic valve replacement under monitored anesthesia care versus general anesthesia with intubation[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2012, 13(4):207-210.
- [11] 张加强,张卫.右美托咪定对风湿性心脏病合并肺高压患者行瓣膜置换术时血流动力学的影响[J].中国医院药学杂志,2014,34(6):469-472.
- [12] 康芳,李娟,马骏,等.右美托咪定对体外循环下心脏瓣膜置换术患者脑损伤的影响[J].中华麻醉学杂志,2012,32(12):1457-1459.
- [13] 周红梅,肖旺频,王奎荣,等.右美托咪定对体外循环下瓣膜置换术患者的脑氧代谢影响及脑保护作用[J].中华实验外科杂志,2013,30(4):749-752.
- [14] KARAMAN Y, ABUD B, TEKUL Z T, et al. Effects of dexmedetomidine and propofol on sedation in patients after coronary artery bypass graft surgery in a fast-track recovery room setting[J]. *J Anesth*, 2015, 29(4):522-528.
- [15] BALKANAY O O, GOKSEDEF D, OMEROGLU S N, et al. The dose-related effects of dexmedetomidine on renal functions and serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin values after coronary artery bypass grafting: a randomized, triple-blind, placebo-controlled study[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2015, 20(2):209-214.
- [16] JI F, LI Z, NGUYEN H, et al. Response to letters regarding article, "perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery"[J]. *Circulation*, 2013, 128(16):e339-e340.
- [17] REN J, ZHANG H, HUANG L, et al. Protective effect of dexmedetomidine in coronary artery bypass grafting surgery[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(2):497-502.
- [18] HASEGAWA T, OSHIMA Y, MARUO A, et al. Dexmedetomidine in combination with midazolam after pediatric cardiac surgery[J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2015, 23(7):802-808.
- [19] ACHUFF B J, NICOLSON S C, ELCI O U, et al. Intraoperative dexmedetomidine reduces postoperative mechanical ventilation in infants after open heart surgery[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16(5):440-447.
- [20] 张燕,李斌,张卫,等.右美托咪定对法洛四联症矫正术患儿心肌的保护效应[J].中华麻醉学杂志,2013,33(7):829-831.
- [21] CHRYSOSTOMOU C, KOMARLU R, LICHTENSTEIN S, et al. Electrocardiographic effects of dexmedetomidine in patients with

congenital heart disease [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 6 (5): 836-842.

[22] 郎志斌,范晓珍,张加强,等. 右美托咪定对体外循环法洛四联症矫正术患儿的脑保护效应[J]. *中华麻醉学杂志*, 2015, (5): 525-528.

[23] RAMKIRAN S, IYER S S, DHARMAVARAM S, *et al*. BIS targeted propofol sparing effects of dexmedetomidine versus ketamine in outpatient ERCP: a prospective randomised controlled trial [J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9 (5): 7-12.

[24] GOYAL R. Total intravenous anesthesia with dexmedetomidine and ketamine in children [J]. *Paediatr Anaesth*, 2015, 25 (7): 756-767.

[25] HASEGAWA T, OSHIMA Y, MARUO A, *et al*. Dexmedetomidine in combination with midazolam after pediatric cardiac surgery [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2015, 23 (7): 802-808.

[26] SHUPLOCK J M, SMITH A H, OWEN J, *et al*. Association between perioperative dexmedetomidine and arrhythmias after surgery for congenital heart disease [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8 (3): 643-650.

[27] PASIN L, FEBRES D, TESTA V, *et al*. Dexmedetomidine vs midazolam as preanesthetic medication in children: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Paediatr Anaesth*, 2015, 25 (5): 468-476.

[28] 蒋翠翠,夏满莉,王敏,等. 右美托咪定预处理减轻离体大鼠心脏缺血再灌注损伤的线粒体相关机制[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2013, 42 (3): 326-330.

[29] 倪红伟,张瑛,史东平,等. 右美托咪定在全身麻醉中的应用[J]. *医学与哲学*, 2013, 34 (12): 73-76.

[30] NASSE J S, TRAVERS J B. Adrenoreceptor modulation of oromotor pathways in the rat medulla [J]. *J Neurophysiol*, 2014, 112 (3): 580-593.

[31] WANG X W, CAO J B, LV B S, *et al*. Effect of perioperative dexmedetomidine on the endocrine modulators of stress response: a meta-analysis [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015, 2 (8): 828-836.

[32] 邵丽娜,白静慧. 右美托咪定治疗快速性室上性心律失常 1 例[J]. *河北医药*, 2015 (2): 319-320.

[33] 韦可聪,朱云中,梁斌,等. 高压氧预处理抑制神经元细胞外信号调节激酶活化及与死亡相关蛋白激酶 1 的相互作用研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2014, 13 (8): 794-798.

[34] 周宁,陈春龙,高珊,等. 右美托咪定预防吗啡耐受及其对脊髓内胶质细胞和 ERK 的影响[J]. *中国药理学通报*, 2014, 30 (1): 96-100.

[35] 郭新玲,郭忠英,任会杰,等. 右美托咪定和咪达唑仑在老年人玻璃体手术中应用的对比研究[J]. *眼科新进展*, 2012, 32 (8): 784-786.

(本文编辑:杨 博)

(上接第 72 页)

[5] MIKUNI N, MIYAMOTO S. Surgical treatment for glioma: extent of resection applying functional neurosurgery [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2010, 50 (9): 720-726.

[6] 胡成功,刘艳辉,毛庆,等. “蝴蝶状”胼胝体胶质瘤的显微手术治疗[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2010, 9 (1): 35-38.

[7] LAIGLE-DONADEY F, DOZ F, DELATTRE J Y. Brainstem gliomas in children and adults brainstem gliomas in children and adults [J]. *Cur Opin Oncol*, 2008, 20 (6): 662-667.

[8] DÍEZ VALLE R, TEJADA SOLIS S, IDOATE GASTEARENA M A, *et al*. Surgery guided by 5-aminolevulinic fluorescence in glioblastoma: volumetric analysis of extent of resection in single-center experience [J]. *J Neurooncol*, 2011, 102 (1): 105-113.

[9] KORTMANN R D. Radiotherapy in low-grade gliomas: pros [J]. *Semin Oncol*, 2003, 30 (6 Suppl 19): 29-33.

[10] LIZARRAGA K J, GORGULHO A, LEE S P, *et al*. Stereotactic radiation therapy for progressive residual pilocytic astrocytomas [J]. *J Neurooncol*, 2012, 109 (1): 129-135.

[11] NAVARRIA P, ASCOLESE A M, TOMATIS S, *et al*. Hypofractionated stereotactic radiation therapy in recurrent high-grade glioma: a new challenge [J]. *Cancer Res Treat*, 2015, [Epub ahead of print].

[12] 铁山. 脑胶质瘤三维适形放疗与调强适形放疗剂量学对比研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21 (12): 2700-2702.

[13] 曹漫明,吴钢,汪森明,等. 脑胶质瘤化学治疗研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2007, 6 (11): 1177-1181.

[14] LI G, ZHANG H, LIU Y, *et al*. Effect of temozolomide on livin and caspase-3 in U251 glioma stem cells [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9 (3): 744-750.

[15] RECINOS V R, TYLER B M, BEKELIS K, *et al*. Combination of intracranial temozolomide with intracranial carmustine improves survival when compared with either treatment alone in a rodent glioma model [J]. *Neurosurgery*, 2010, 66 (3): 530-537.

[16] WAIT S D, PRABHU R S, BURRI S H, *et al*. Polymeric drug delivery for the treatment of glioblastoma [J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17 (suppl 2): ii9-ii23.

[17] 赵清叶,耿云光,李绪彤,等. 树突状细胞联合化疗治疗晚期胃肠道肿瘤前后 IFN- γ 、IL-10、IL-12 的实验研究[J]. *免疫学杂志*, 2010, 26 (8): 702-709.

[18] VAN GOOL S, MAES W, ARDON H, *et al*. Dendritic cell therapy of high-grade gliomas [J]. *Brain Pathol*, 2009, 19 (4): 694-712.

[19] 孟庆海,薄勇力,李洛. 树突状细胞疫苗治疗大鼠脑胶质瘤的实验研究[J]. *中华神经外科杂志*, 2006, 2 (1): 55-58.

[20] NING N, PAN Q, ZHENG F, *et al*. Cancer stem cell vaccination confers significant antitumor immunity [J]. *Cancer Res*, 2012, 72 (7): 1853-1864.

[21] MACHEIN M R, RISAU W, PLATE K H. Antiangiogenic gene therapy in a rat glioma model using a dominant-negative vascular endothelial growth factor receptor 2 [J]. *Hum Gene Ther*, 1999, 10 (7): 1117-1128.

[22] 梅赞,朱凤仪. 干细胞荷载溶瘤病毒治疗胶质瘤的研究进展[J]. *医学综述*, 2011, 17 (21): 3222-3224.

(本文编辑:李胜利)