

综述

右美托咪定的中枢神经作用机制研究进展

宋一凡¹, 江林昊², 杨谦梓², 罗 艳^{1,2}

1. 潍坊医学院麻醉学院, 潍坊 261053; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院麻醉科, 上海 200025

[摘要] 右美托咪定是一种 α_2 肾上腺素受体激动剂, 具有镇静、镇痛、抗焦虑、抗交感神经的作用, 目前已经成为临床麻醉和重症监护室广泛应用的药物。相比于麻醉科其他药物, 右美托咪定没有明显的呼吸抑制作用且没有明显的血流动力学改变, 且与其他麻醉药配伍可明显减少镇静镇痛药物的用量。在临床应用中发现, 右美托咪定可以介导可唤醒的镇静效应。传统认为右美托咪定通过 α_2 肾上腺素受体发挥作用, 可以发挥降低血压、舒张血管和降低心率的作用, 但对于其如何影响脑内神经环路尚不清楚。近年来关于右美托咪定作用机制的研究逐渐增多, 证实下丘脑腹外侧视前区 (ventrolateral preoptic nucleus, VLPO)、蓝斑核 (locus coeruleus, LC)、中脑腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA) 等核团参与其介导的镇静作用, 背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG)、颈上神经节 (superior cervical ganglion, SCG) 参与其介导的镇痛作用, 下丘脑视前区 (preoptic area, PO) 和下丘脑室旁核 (paraventricular nucleus, PVN) 参与其介导的体温和水电解质平衡的变化, 为理解右美托咪定在中枢神经系统的作用机制提供了新的方向。

[关键词] 右美托咪定; α_2 肾上腺素受体; 镇静; 镇痛; 神经机制

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.05.011 **[中图分类号]** R971⁺.2 **[文献标志码]** A

Research progress in the central nervous system mechanism of dexmedetomidine

SONG Yifan¹, JIANG Linhao², YANG Qianzi², LUO Yan^{1,2}

1. School of Anesthesiology, Weifang Medical University, Weifang 261053, China; 2. Department of Anesthesiology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] Dexmedetomidine, which is an α_2 adrenergic receptor agonist with sedative, analgesic, anxiolytic and anti-sympathetic effects, has become a widely used drug in clinical anesthesia and intensive care unit (ICU). Compared with other drugs in the department of anesthesiology, dexmedetomidine has no obvious respiratory depression and no obvious hemodynamic changes, and can significantly reduce the dosage of sedative and analgesic drugs when combined with other anesthetics. In clinical applications, dexmedetomidine has been found to induce a sedative response that is associated with rapid arousal. Dexmedetomidine is traditionally thought to act through α_2 adrenergic receptors to lower blood pressure, dilate blood vessels and lower heart rate, but it is unclear how it affects neural circuits in the brain. In recent years, there has been an increasing number of studies on the mechanism of action of dexmedetomidine, which has confirmed that the ventrolateral preoptic nucleus (VLPO), locus coeruleus (LC) and ventral tegmental area (VTA) of the hypothalamus are involved in the sedation mediated by dexmedetomidine, the dorsal root ganglion (DRG) and superior cervical ganglion (SCG) are involved in dexmedetomidine-mediated analgesia, and the hypothalamic preoptic area (PO) and hypothalamic paraventricular nucleus (PVN) are involved in the changes in body temperature and water-electrolyte balance mediated by dexmedetomidine, providing a new direction for understanding the mechanism of dexmedetomidine in the central nervous system.

[Key words] dexmedetomidine; α_2 adrenergic receptor; sedation; analgesia; neural mechanism

右美托咪定是一种选择性 α_2 肾上腺素受体激动剂, 通过作用于中枢神经系统和外周的 α_2 受体产生相应的药理作用^[1]。1999年, 右美托咪定被美国食

品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准作为镇静剂用于重症监护室的患者管理; 2009年被中国国家食品药品监督管理局批准用于气

[基金项目] 国家自然科学基金 (T2293730, T2293734)。

[作者简介] 宋一凡 (1998—), 男, 硕士生; 电子信箱: 984809951@qq.com。

[通信作者] 罗 艳, 电子信箱: ly11087@rjh.com.cn。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (T2293730, T2293734).

[Corresponding Author] LUO Yan, E-mail: ly11087@rjh.com.cn.



管插管和机械通气时的镇静^[2]。在过去的几年中右美托咪定在临床上的应用迅速扩大,已经在儿童镇静、口腔门诊患者镇静、局部镇痛的辅助、术后镇痛等领域展现出积极的作用。临床试验还发现右美托咪定可用于治疗慢性失眠^[3],为其临床应用开辟了新的领域。基础研究方面则证实右美托咪定可以改善小鼠的抑郁样行为^[4]、记忆障碍^[5]和认知损伤^[6],提示其可能具有更广泛的应用价值。因此,深入研究右美托咪定的作用机制对于发挥该药物的潜在价值并合理应用具有重要意义。本文就近年来右美托咪定在中枢神经的作用机制做一综述。

1 右美托咪定主要作用于肾上腺 α_2 受体

肾上腺 α 受体具有2种亚型: α_1 分布在血管平滑肌、瞳孔开大肌、心脏和肝脏上,发挥皮肤、黏膜和腹腔内脏血管收缩的作用,以及升高血压、扩大瞳孔的作用; α_2 受体主要分布在去甲肾上腺素神经的突触前膜上, α_2 受体兴奋交感中枢的抑制性神经元,从而抑制外周交感神经的活性,使血压降低^[7]。 α_2 受体根据药理特性可分为3种亚型,3种亚型在基因上高度同源,分别为 α_2A 、 α_2B 和 α_2C ;其中 α_2A 广泛分布在中枢神经系统和外周组织, α_2B 主要在外周组织、肾脏组织中表达较高, α_2C 主要分布在中枢神经系统且肾脏组织中有少量表达^[8-9]。传统认为右美托咪定是选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂,但不同浓度的右美托咪定在体内对 α 受体的选择性不同:缓慢静脉输注右美托咪定10~300 $\mu\text{g/kg}$ 时主要表现为对 α_2 肾上腺素受体的选择性作用,但在较高剂量下($\geq 1\ 000\ \mu\text{g/kg}$)缓慢静脉输注或快速静脉注射给药时对 α_1 和 α_2 受体均有作用^[10]。作为 α_2 受体激动剂,右美托咪定与可乐定相比,对 α_2A 和 α_2C 受体具有更高的亲和力^[11]。右美托咪定激活突触前 α_2 受体后,通过偶联的G蛋白抑制L型或P型钙通道的离子传导并促进电压门控性或钙激活性钾通道的离子传导,从而抑制细胞钙离子(Ca^{2+})内流、促进钾离子(K^+)外流,使细胞处于超极化状态,降低神经元兴奋性。1994年MAZE指导斯坦福大学麻醉学系团队运用电导通过多种钙和钾离子通道证实, α_2 肾上腺素受体激动剂通过促进电压门控或钙激活钾通道的电导发挥催眠作用^[12]。

2 右美托咪定发挥镇静作用的神经机制

右美托咪定在临床中使用发挥的镇静效应表现为类似于自然睡眠的状态,是一种“可唤醒”的镇静,且对呼吸功能无明显抑制作用^[1]。相比于麻醉科内其他镇静药物,例如丙泊酚、艾司氯胺酮、咪达唑仑等,右美托咪定具有良好且安全的镇静作用的优势^[13-14]。

2.1 蓝斑核去甲肾上腺素能神经元及其环路

蓝斑核(locus coeruleus, LC)位于脑干,在中枢神经系统具有广泛投射,其投射下游包括脊髓、小脑、下丘脑、丘脑、杏仁核、端脑基底部以及大脑皮质^[15]。蓝斑主要包含去甲肾上腺素能神经元,是脑中合成去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)的主要部位,可以广泛投射到中枢神经系统的大部分区域^[15]。LC—NE系统在注意力、应激反应、情绪记忆和运动、感觉和自主功能的控制中起着关键作用。LC产生的NE对脑的大多部位具有兴奋性作用,从而加强觉醒状态^[16]。

早期采用离体脑片膜片钳全细胞记录的方法证实,右美托咪定通过选择性作用于肾上腺素 α_2 受体来降低LC神经元的兴奋性和NE的释放,从而改变觉醒水平^[17]。此外,在LC神经元的下游,右美托咪定也可能通过选择性作用于非肾上腺素能神经元上的突触后 α_2 受体来改变觉醒水平^[18]。VOGT等^[19]在2008年通过神经元特异性核结合蛋白分析细胞结构的技术在猕猴体内实验发现,LC与后扣带皮层(posterior cingulate cortex, PCC)、丘脑和基底神经节的功能连接性随唤醒水平而变化,且PCC是唯一表现出觉醒依赖LC的功能连接的皮质区。2014年发表在*eLife*的文章中研究人员通过使用正电子发射断层扫描和功能性磁共振成像,发现在右美托咪定诱导的镇静期间,LC表现出与脑干的连接增强、与皮层的连接减弱,PCC在功能上与皮质下和皮质脑区域连接减弱;在镇静恢复时,仅PCC与皮质下区域(即丘脑与LC)的连接性增加^[20]。因此,右美托咪定可能通过增加LC与脑干的功能连接,减少LC与丘脑或皮质的功能连接,从而减少脑干介导的皮质激活。

2.2 中脑腹侧被盖区多巴胺能神经元及其环路

中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)富含多巴胺与血清素神经元,是2条主要的多巴胺神经通道的一部分^[21]。VTA由5个亚区组成,其具有多种神经元群,包括多巴胺能、谷氨酸能和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能神经元,可以投射到伏隔核、前额叶皮质、杏仁核及海马等脑区^[22]。VTA多巴胺能神经元除了在调节奖赏和厌恶中发挥重要作用外,在快速动眼期(rapid eye movement, REM)睡眠和清醒期间还表现出激活的状态^[23-24]。在自然睡眠或麻醉剂诱导的无意识状态期间,VTA多巴胺能神经元具有多种放电模式,这可能表明VTA多巴胺能神经元参与意识状态改变的调节^[25]。直接电刺激VTA或激活VTA多巴胺神经元可诱导全身麻醉恢复^[23]。类似地,给予多巴胺再摄取抑制剂如哌甲酯或激活多巴胺D1受体也可诱导全身麻醉恢复^[26]。相反,抑制腹侧被盖区多巴胺神经元则可促进其镇静作用^[23]。

与其他全麻镇静药不同,右美托咪定镇静具有快速唤醒的独特特征^[11]。2020年发表在*Anesthesiology*杂志上的研究^[27]证实:在体给予右美托咪定可激活VTA多巴胺神经元,增加皮层多巴胺神经递质的含量。采用光遗传方法抑制VTA多巴胺神经元活性,会加深右美托咪定的镇静深度,而激活VTA多巴胺神经元则可以降低右美托咪定的镇静程度,提示右美托咪定通过激活VTA多巴胺神经元来发挥易唤醒的特性。

2.3 下丘脑腹外侧视前区GABA能神经元及其环路

下丘脑又称丘脑下部,位于大脑腹面、丘脑的下方,是调节内脏活动和内分泌活动的较高级神经中枢,例如摄食、饮水、性行为、打斗、体温调节和活动水平。任何下丘脑核团损伤都会引起机体行为的异常^[28]。下丘脑的核团分为4个区:视前区、视上区、结节区、乳头体区。其中视前区位于第三脑室两旁,终板后方,分为腹内侧视前区和腹外侧视前区^[29]。下丘脑腹外侧视前区(ventrolateral preoptic nucleus, VLPO)损伤会影响正常的睡眠,并使动物进入失眠状态^[30]。许多研究^[31-32]表明,VLPO区GABA能神经元活性增强是进入睡眠、抑制觉醒的关键机制。VLPO区GABA能神经元在睡眠状态下活性增强,并

投射到大脑中众多上行的单胺能、胆碱能和肽能促醒核团,例如胆碱能神经元聚集的脚桥被盖核和背侧被盖核、组胺能神经元所在的结节乳头核、去甲肾上腺素能神经元聚集的蓝斑、5-羟色胺能神经元聚集的中缝背核和食欲素能神经元所在的穹窿周围区。前期研究^[33]发现,双侧VLPO损伤的大鼠总睡眠时间减少40%~50%,且伴有睡眠碎片化表现,这种情况在术后生存期间持续存在。

在给予右美托咪定后,VLPO区GABA能神经元由于去抑制而活性增加,从而诱导镇静状态^[9]。2015年发表于*Nat Neurosci*的研究^[34]采用TetTag系统与化学遗传学技术,首先标定右美托咪定作用下的激活的LPO(较VLPO范围更大)区神经元,进而激活该群神经元,发现能够模拟睡眠的状态,揭示了右美托咪定诱导的镇静状态与睡眠状态相似,且通过LPO区同一群神经元。但LC中 α_2 A受体转录物的敲低并未改变100 $\mu\text{g/kg}$ 右美托咪定的镇静作用,同时,右美托咪定激活了进入VLPO区传入末梢的抑制性 α_2 A受体,减少了来自LC的去甲肾上腺素输入。由此可见,右美托咪定是通过激活LPO区GABA能神经元,并减少LC的NE向VLPO的释放来促进睡眠相关的神经元兴奋和去抑制。

2.4 丘脑中央内侧核

丘脑中央内侧核(centromedian thalamic nucleus, CMT)位于丘脑背内侧核后部的腹外侧核和腹后核的内侧上方,CMT与位于内侧的束旁核(parafascicular nucleus, PF)一起构成了板内核群的后群,也是丘脑内最大的细胞复合体^[35]。CMT与大脑皮层有广泛的相互连接,主要包括前运动区、初级运动区和初级体感区、前岛和岛盖等区域。与皮质下联系的结构包括:背侧纹状体、苍白球外侧部和内侧部、网状黑质、丘脑底核背外侧、杏仁核、海马和伏隔核,以及丘脑腹外侧核、室旁核、连结点、网状核和脑干等^[36]。传统观点认为,在睡眠开始时CMT收到来自上行网状激活系统的输入减少^[37]。

2014年发表于*J Neurosci*的在体电生理研究^[38]提示,右美托咪定可以作用于CMT,且这一作用与自然睡眠时CMT的变化具有相似性。表现在右美托咪定导致意识消失的瞬间,脑内不同脑区局部场电位的 δ 波相位关系发生显著变化,且这是由于CMT的 δ 波相位率先发生改变所导致。这也提示,右美托咪定

优先作用于CMT,从而驱动皮层电活动发生改变,介导镇静效应。

3 右美托咪定介导镇痛的神经营制

在临床麻醉的工作中,右美托咪定通过高选择性激动 α_2 受体,在脊髓、周围神经水平都可产生良好的镇痛作用;单独使用或与局麻药物、阿片类药物配伍使用时,都表现出了良好的药理学作用,可减少麻醉药物的使用,提高围术期患者的安全性,符合舒适化医疗的理念。目前已有大量研究证实了右美托咪定在临床应用时的安全性^[39-41]。

3.1 大脑水平

丘脑被认为是传递和中继伤害性信息到疼痛相关的大脑皮层的重要站点^[42]。神经性疼痛通过神经通路从背根神经节传递到脊髓,然后传递到丘脑^[43],最后再到皮层。在组织损伤性疼痛模型中,发现丘脑后核(posterior thalamic nucleus, PO)中神经元c-Fos蛋白表达增高,而束旁核(parafascicular nucleus, PF)、丘脑腹后内侧核(ventral posteromedial nucleus, VPM)或丘脑腹后外侧核(ventral posterolateral nucleus, VPL)都没有变化^[44]。丘脑中N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体功能对于丘脑—皮质环路功能是必需的,阻断丘脑中的NMDA受体可降低神经性疼痛模型中的伤害性传递^[45-46]。此外,NMDA受体的2B亚型(NR2B)在慢性疼痛的病理状况中具有关键作用,是治疗神经性疼痛的潜在靶标^[47]。

2018年发表在*IUBMB Life*的研究^[48]通过构建慢性压迫性损伤的大鼠模型,发现肌肉注射右美托咪定后第1日和第14日,丘脑中NR2B的表达降低,GABA(A)受体亚单位 $\alpha 1$ (GABAA- $\alpha 1$)的表达增加;在第1日和第30日,同侧脊髓背角中NR2B的表达降低,GABAA- $\alpha 1$ 的表达增加。*J Physiol*上一篇研究^[49]通过预先注射右美托咪定测量大鼠的伤害性缩爪反射来评估其对伤害性感受的调节作用,发现右美托咪定可能通过丘脑的背内侧核(mediodorsal, MD)和腹内侧核(ventromedial, VM)上调下行易化、下调下行抑制的激活阈值,增强了下行抑制并减弱了下行易化,证实了右美托咪定可以预防机械性痛觉过敏的发生并增强热痛觉的减退,从而达到超前镇痛的目的。

3.2 脊髓水平

3.2.1 背根神经节 背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)是初级感觉神经元胞体汇聚之地,具有传输和调节机体感觉、接受和传导伤害性感受的功能^[50]。周围神经病理性疼痛综合征主要累及A δ 纤维和C纤维。A δ 和C纤维除了可将伤害性信息(温度、机械和化学诱导信号)由外周神经末梢传送到DRG,自身在受伤后也会向DRG传递伤害性信息,导致更弥漫性和更深层次的继发性疼痛^[51]。DRG是各椎间孔内侧面附近脊髓背根的膨胀结节,负责接收来自身体感受器的全部神经冲动,包括一般躯体感觉和内脏感觉,通过向心纤维,将它们传送到脊髓^[52]。超极化环核苷酸门控离子通道(hyperpolarization cyclic-nucleotide gated ion channels, HCN channels)介导的超极化激活内向电流(hyperpolarization-activated inward currents, I_h)存在于DRG神经细胞上,参与去极化过程,影响动作电位产生。HCN有4种不同亚型,其中HCN1和HCN2是镇痛机制研究的热点^[53]。 I_h 增大可以提高动作电位发放从而使细胞兴奋性升高,使疼痛水平降低,进而产生神经病理性疼痛^[54]。酸敏感离子通道(acid-sensing ion channels, ASICs)是一类广泛存在于细胞膜上的通透阳离子的蛋白复合体,在感受体液pH值和调控痛觉、酸味觉等多项生理机能方面有着重要作用^[55]。炎症可诱导ASICs转录并产生转录后调节,从而影响神经元兴奋性,参与痛觉感受的敏感化过程^[56]。

α_2 肾上腺素能受体和ASICs都存在于DRG神经元中^[57]。右美托咪定通过 α_2 肾上腺素能受体抑制ASICs的电生理活性,能明显抑制DRG A δ 类和C类细胞的 I_h ,降低细胞兴奋性,降低疼痛敏感性^[54]。但右美托咪定通过影响哪种亚型的HCN来控制 I_h 尚不清楚。右美托咪定降低了DRG神经元中ASICs介导和酸诱发的电流和动作电位,从而减轻大鼠酸诱导的伤害性反应^[58]。

3.2.2 脊髓背角 脊髓背角是感觉信息整合的初级中枢,由初级感觉传入神经、中间神经元、脊髓投射神经元和脊髓下行纤维构成^[59]。脊髓背角将处理后的体感信息传递到大脑^[60]。近期研究发现,右美托咪定可以通过调控脊髓背角功能来缓解慢性疼痛。

研究^[61]表明,鞘内注射右美托咪定可显著缓解

大鼠内脏痛,其机制与抑制大鼠脊髓背角中炎症因子Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)及下游关键信号干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)、核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)P65的活化有关,具体表现为慢性内脏痛的小鼠鞘内注射右美托咪定后,腹壁撤退反射水平显著降低,且热痛潜伏期和机械痛阈值都显著升高。在大鼠糖尿病神经痛模型中,腹腔注射右美托咪定可以通过抑制小胶质细胞的活化、减少脊髓炎症反应和抑制谷氨酸产生从而缓解糖尿病性神经痛^[62]。在坐骨神经结扎导致的慢性神经病理性疼痛模型中,右美托咪定还可以通过下调脊髓背角的一氧化氮合酶的表达从而减轻神经病理性痛,表现为腹腔注射右美托咪定后7、14 d的热痛潜伏期阈值明显升高^[63]。

3.2.3 颈上神经节 颈上神经节(superior cervical ganglion, SCG)是颈部交感神经节,位于颈部血管鞘的后方。在外周交感神经系统中,交感神经节在传递和整合来自中枢神经系统的信息中起着非常重要的作用,这是由神经节前交感神经纤维的乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)释放引起的兴奋性突触后去极化(excitatory postsynaptic potential, EPSP)介导的^[64]。

2015年发表在*Neuroscience*的研究^[65]通过膜片钳记录技术发现,右美托咪定以剂量依赖、电压依赖和通道状态依赖的方式抑制 Na^+ 内流所形成的电流(sodium channel currents, I_{Na}),以剂量依赖性方式抑制烟碱型乙酰胆碱受体通道电流(nicotinic acetylcholine receptor channel currents, I_{ACh}),右美托咪定对SCG神经元烟碱型乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)通道的抑制作用强于 Na^+ 通道,且这两种抑制都是独立于 α_2 肾上腺素受体。此外,SCG神经元的nAChR通道比 Na^+ 通道对右美托咪定的抑制更敏感,且右美托咪定对SCG神经元中 I_{Na} 和 I_{ACh} 的抑制作用在 α_2 肾上腺素受体拮抗剂存在下持续存在^[65]。右美托咪定对SCG神经元 I_{Na} 和 I_{ACh} 的抑制作用部分是通过 α_2 肾上腺素受体非依赖性途径实现的^[65]。越来越多的临床和动物研究^[66-67]已经表明,向局麻药中添加小剂量的右美托咪定可以通过SCG来增加局部麻醉的时间和效果,这可以解释为右美托咪定对复合动作电位的直接抑制作用和对神经传导的阻断。

4 神经保护作用

4.1 对脑损伤的保护作用机制

以往研究发现,右美托咪定对于脑缺血再灌注损伤和创伤性脑损伤都具有一定的保护作用,其机制可能是多方面的。大鼠腹腔注射右美托咪定可以显著降低脑缺血再灌注损伤后大脑皮层的血脑屏障破坏,表现在右美托咪定可以增加紧密连接蛋白的表达从而维持血脑屏障的完整性^[68]。右美托咪定可以调控凋亡基因B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, *Bcl-2*)和*Bcl-2*基因家族中细胞凋亡促进基因*Bax*(*Bcl-2* associated X),逆转神经损伤后*Bax*的升高和*Bcl-2*的降低,抑制半胱氨酸蛋白酶-3的表达,从而减轻神经损伤后的细胞凋亡^[69-70]。进一步的研究通过分光光度计检测脑组织中氨基酸的变化,发现右美托咪定可降低脑缺血再灌注损伤后谷氨酸的含量,增加GABA的含量,从而减轻脑超微结构的损伤^[71]。在创伤性脑损伤模型中,腹腔注射右美托咪定可通过降低自噬蛋白微管相关蛋白轻链3(microtubule-associated protein light chain 3, LC3)、苡氯素1(becclin-1)的表达以及NF- κ B、细胞因子白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的表达,从而抑制神经自噬和神经炎症,发挥脑保护作用^[72-73]。细胞周期蛋白激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)是调节真核细胞周期进程的保守模块,也是真核细胞中转录、代谢和细胞分化的重要调控因子。有研究^[74]通过RNA测序比较了右美托咪定治疗创伤性脑损伤大鼠的mRNA和miRNA表达变化,并进行了生物信息学分析,发现*Cdk 1*可能是参与右美托咪定介导的神经保护作用的中心基因,右美托咪定的神经保护作用可能与B细胞受体信号通路和细胞周期信号通路有关。

4.2 对发育期脑损伤的保护作用机制

在哺乳动物的新生儿时期,发育中的大脑,尤其是海马的齿状回,要经历许多的神经发生、突触发生和连接,这些是学习和记忆的基础,在此期间,海马受到外部刺激,例如感染、氧化应激、毒素均可能导致广泛且通常不可逆的神经元损伤以及可塑性受损^[75]。在新生大鼠中使用高氧介导的脑损伤模型探究右美托咪定对齿状回神经发生的影响,发现暴露于

高氧条件下显著降低了新生大鼠海马组织的增殖能力以及神经元标志物和转录因子的表达,神经可塑性调节因子也明显下降;然而,大鼠暴露在高氧前单次注射右美托咪定进行预处理,可以上调神经元分化、增殖、迁移和成熟^[76]。对于新生后的缺氧大鼠,右美托咪定治疗后,缺氧后认知功能损害减轻,受损突触恢复、突触后密度蛋白-95 (postsynaptic density protein-95, PSD95) 和突触素蛋白表达增加^[77]。由此可见,右美托咪定可以改善神经的可塑性,减轻其他不利影响导致的神经损伤。

5 其他全身效应

5.1 体温

右美托咪定越来越多地被用于重症监护病房的长期镇静,诱导人工睡眠,但实际临床管理中常伴有患者体温降低^[78]。在下丘脑视前区 (preoptic area, PO) 内的神经元亚型 (如 GABA/甘丙肽和谷氨酸/一氧化氮合酶-1 神经元) 诱导非快速动眼期 (non-rapid eye movement, NREM) 睡眠并伴有体温降低,这可能是因为 NREM 睡眠的维持需要较低的体温。PO 甘丙肽神经元损伤的小鼠,在睡眠剥夺后的恢复睡眠过程中,皮层脑电 δ 功率的增加明显减少,提示睡眠稳态降低。2019 年发表在 *Curr Biol* 的研究^[79] 运用化学遗传学的方法,发现右美托咪定可以通过激活下丘脑甘丙肽神经元达到睡眠稳态,使机体进入低体温状态。

5.2 昼夜节律

下丘脑视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) 是通过时钟基因的周期性表达来调节昼夜节律的核团^[80]。已有研究^[81] 表明,昼夜节律相关的不良术后事件,包括睡眠障碍和谵妄,部分是由麻醉药物对时钟基因表达的破坏所引起。

临床麻醉中常用的 3 种麻醉剂 (七氟烷、丙泊酚和右美托咪定) 均能导致 SCN 中的主要时钟基因周期昼夜节律调节器-2 (period circadian regulator 2, *Per2*) 表达的瞬时抑制,并在 24 h 内恢复到正常水平且没有导致行为节律的变化^[82]。麻醉药物对时钟基因的急性抑制可能是全身麻醉诱导的一般现象,虽然生物钟的分子机制在一定程度上对干扰具有弹性,但随着手术时间和药物使用次数的增多,麻醉药物对昼

夜节律的影响在未来可能成为手术和麻醉安全性的评价标准之一。

5.3 水电解质平衡

临床工作中发现,术中连续输注右美托咪定可导致部分患者出现尿量增多的现象,这与手术类型和其他用药没有明显相关性^[83-85],然而机制尚不明确。下丘脑室旁核 (paraventricular nucleus, PVN) 是下丘脑的重要神经分泌核团,紧贴第三脑室, PVN 还发出室旁垂体束达垂体后叶^[86]。下丘脑室旁核和视上核 (supraoptic nucleus, SON) 也被认为是渴觉环路的关键靶点,负责分泌抗利尿激素 (antidiuretic hormone, ADH)^[87]。2022 年一项动物研究发现,腹腔注射右美托咪定后动物饮水量减少,尿排出量增加,补充抗利尿激素后可对抗这一作用。除此之外,注射右美托咪定的小鼠血浆中钠、氯、醛固酮浓度和血浆渗透压均降低;右美托咪定可以显著升高血尿素氮浓度,降低肌酐浓度,且保持在临床指标的正常范围内,说明肾实质无实质性病变^[88]。这些结果提示,右美托咪定可能通过抑制室旁核释放抗利尿激素来调节水电解质代谢,从而增加尿量。

6 总结与展望

综上所述,右美托咪定作为一种 α_2 肾上腺素能受体激动剂,其作用核团和神经网络十分广泛,在脑干、下丘脑、丘脑、皮层都有相应的作用位点。总体而言是通过激活突触前 α_2 受体、减少 NE 释放,降低突触后兴奋性神经元活性、增强下丘脑腹外侧区 GABA 能神经元活性介导睡眠和镇静作用,但其非 α_2 受体激动作用机制不可忽略,且有待继续研究。此外,右美托咪定镇静的“易唤醒”特点及其一定的镇痛效应也是该药在临床广泛应用的药效基础,但机制研究尚较为浅显,仍有待深入。

未来研究应关注右美托咪定的多种效应机制,例如睡眠治疗、抗焦虑等,研究方法注重神经环路与分子生物学的结合,为合理应用右美托咪定并减少其不良反应、扩大临床应用范围以及安全实施麻醉治疗学,提供理论依据。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

宋一凡和江林昊负责论文初稿的撰写, 杨谦梓和罗艳审核并指导论文修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The original manuscript was drafted by SONG Yifan and JIANG

Linhao. The revision of the manuscript was reviewed and guided by YANG Qianzi and LUO Yan. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2023-11-26
- Accepted: 2024-04-07
- Published online: 2024-05-28

参 · 考 · 文 · 献

- [1] CHIMA A M, MAHMOUD M A, NARAYANASAMY S. What is the role of dexmedetomidine in modern anesthesia and critical care?[J]. *Adv Anesth*, 2022, 40(1): 111-130.
- [2] EBERT T J, HALL J E, BARNEY J A, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans[J]. *Anesthesiology*, 2000, 93(2): 382-394.
- [3] DE ZEN L, DIVISIC A, MOLINARO G, et al. Dexmedetomidine at home for intractable dystonia and insomnia in children with special needs: a case series[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2023, 66(6): e653-e657.
- [4] MOON E J, KO I G, KIM S E, et al. Dexmedetomidine ameliorates sleep deprivation-induced depressive behaviors in mice[J]. *Int Neurol J*, 2018, 22(Suppl 3): S139-S146.
- [5] HWANG L, KO I G, JIN J J, et al. Dexmedetomidine ameliorates memory impairment in sleep-deprived mice[J]. *Anim Cells Syst (Seoul)*, 2019, 23(6): 371-379.
- [6] ZHAI Q, ZHANG Y, YE M, et al. Reducing complement activation during sleep deprivation yields cognitive improvement by dexmedetomidine[J]. *Br J Anaesth*, 2023, 131(3): 542-555.
- [7] RUFFOLO R R Jr. Interactions of agonists with peripheral alpha-adrenergic receptors[J]. *Fed Proc*, 1984, 43(14): 2910-2916.
- [8] MOLINOFF P B. Alpha- and beta-adrenergic receptor subtypes properties, distribution and regulation[J]. *Drugs*, 1984, 28(Suppl 2): 1-15.
- [9] NELSON L E, LU J, GUO T Z, et al. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects[J]. *Anesthesiology*, 2003, 98(2): 428-436.
- [10] IHMSEN H, SAARI T I. Dexmedetomidin[J]. *Der Anaesthesist*, 2012, 61(12): 1059-1066.
- [11] SZUMITA P M, BAROLETTI S A, ANGER K E, et al. Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2007, 64(1): 37-44.
- [12] NACIF-COELHO C, CORREA-SALES C, CHANG L L, et al. Perturbation of ion channel conductance alters the hypnotic response to the alpha 2-adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus coeruleus of the rat[J]. *Anesthesiology*, 1994, 81(6): 1527-1534.
- [13] KEATING G M. Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in the intensive care setting[J]. *Drugs*, 2015, 75(10): 1119-1130.
- [14] BARENDT C R M, ABSALOM A, VAN MINNEN B, et al. Dexmedetomidine *versus* midazolam in procedural sedation. A systematic review of efficacy and safety[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169525.
- [15] BENARROCH E E. Locus coeruleus[J]. *Cell Tissue Res*, 2018, 373(1): 221-232.
- [16] SCHWARZ L A, LUO L Q. Organization of the locus coeruleus-norepinephrine system[J]. *Curr Biol*, 2015, 25(21): R1051-R1056.
- [17] CHIU T H, CHEN M J, YANG Y R, et al. Action of dexmedetomidine on rat locus coeruleus neurons: intracellular recording *in vitro*[J]. *Eur J Pharmacol*, 1995, 285(3): 261-268.
- [18] SONG A H, KUCYI A, NAPADOW V, et al. Pharmacological modulation of noradrenergic arousal circuitry disrupts functional connectivity of the locus ceruleus in humans[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(29): 6938-6945.
- [19] VOGT B A, HOF P R, FRIEDMAN D P, et al. Norepinephrine afferents and cytology of the macaque monkey midline, mediodorsal, and intralaminar thalamic nuclei[J]. *Brain Struct Funct*, 2008, 212(6): 465-479.
- [20] AKEJU O, LOGGIA M L, CATANA C, et al. Disruption of thalamic functional connectivity is a neural correlate of dexmedetomidine-induced unconsciousness[J]. *eLife*, 2014, 3: 04499.
- [21] MORALES M, MARGOLIS E B. Ventral tegmental area: cellular heterogeneity, connectivity and behaviour[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(2): 73-85.
- [22] WALSH J J, HAN M H. The heterogeneity of ventral tegmental area neurons: projection functions in a mood-related context[J]. *Neuroscience*, 2014, 282: 101-108.
- [23] EBAN-ROTHSCHILD A, ROTHSCCHILD G, GIARDINO W J, et al. VTA dopaminergic neurons regulate ethologically relevant sleep-wake behaviors[J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19(10): 1356-1366.
- [24] FIFEL K, MEIJER J H, DEBOER T. Circadian and homeostatic modulation of multi-unit activity in midbrain dopaminergic structures[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7765.
- [25] YANG Q Z, ZHOU F, LI A, et al. Neural substrates for the regulation of sleep and general anesthesia[J]. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2022, 20(1): 72-84.
- [26] TAYLOR N, CHEMALI J, BROWN E, et al. Activation of D1 dopamine receptors induces emergence from isoflurane general anesthesia[J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(1): 30-39.
- [27] QIU G L, WU Y, YANG Z Y, et al. Dexmedetomidine activation of dopamine neurons in the ventral tegmental area attenuates the depth of sedation in mice[J]. *Anesthesiology*, 2020, 133(2): 377-392.
- [28] BURBRIDGE S, STEWART I, PLACZEK M. Development of the neuroendocrine hypothalamus[J]. *Compr Physiol*, 2016, 6(2): 623-643.
- [29] FLAMENT-DURAND J. The hypothalamus: anatomy and functions[J]. *Acta Psychiatr Belg*, 1980, 80(4): 364-375.
- [30] LU J, GRECO M A, SHIROMANI P, et al. Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep[J]. *J Neurosci*, 2000, 20(10): 3830-3842.
- [31] GALLOPIN T, FORT P, EGGERMANN E, et al. Identification of sleep-promoting neurons *in vitro*[J]. *Nature*, 2000, 404(6781): 992-995.
- [32] GAUS S E, STRECKER R E, TATE B A, et al. Ventrolateral preoptic nucleus contains sleep-active, galaninergic neurons in multiple mammalian species[J]. *Neuroscience*, 2002, 115(1): 285-294.
- [33] ARRIGONI E, FULLER P M. The sleep-promoting ventrolateral preoptic nucleus: what have we learned over the past 25 years?[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 2905.
- [34] ZHANG Z, FERRETTI V, GÜNTAN İ, et al. Neuronal ensembles sufficient for recovery sleep and the sedative actions of $\alpha 2$ adrenergic agonists[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(4): 553-561.
- [35] ILYAS A, PIZARRO D, ROMEO A K, et al. The centromedian nucleus: anatomy, physiology, and clinical implications[J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 63: 1-7.
- [36] TSUTSUMI Y, MIZUNO Y, HAQUE T, et al. Widespread

- corticotropin projections from the oval paracentral nucleus of the intralaminar thalamic nuclei conveying orofacial proprioception in rats[J]. *Brain Struct Funct*, 2021, 226(4): 1115-1133.
- [37] SAPER C B, FULLER P M, PEDERSEN N P, et al. Sleep state switching[J]. *Neuron*, 2010, 68(6): 1023-1042.
- [38] BAKER R, GENT T C, YANG Q Z, et al. Altered activity in the central medial thalamus precedes changes in the neocortex during transitions into both sleep and propofol anesthesia[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(40): 13326-13335.
- [39] YAMAKITA S, MATSUDA M, YAMAGUCHI Y, et al. Dexmedetomidine prolongs levobupivacaine analgesia via inhibition of inflammation and p38 MAPK phosphorylation in rat dorsal root ganglion[J]. *Neuroscience*, 2017, 361: 58-68.
- [40] REBOLLAR R E, GARCÍA PALACIOS M V, FERNÁNDEZ RIOBÓ M C, et al. Dexmedetomidine and perioperative analgesia in children[J]. *Rev Esp Anestesiología Reanim (Engl Ed)*, 2022, 69(8): 487-492.
- [41] GRAPE S, KIRKHAM K R, FRAUENKNECHT J, et al. Intra-operative analgesia with remifentanyl vs. dexmedetomidine: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis[J]. *Anaesthesia*, 2019, 74(6): 793-800.
- [42] YEN C T, LU P L. Thalamus and pain[J]. *Acta Anaesthesiologica Taiwan*, 2013, 51(2): 73-80.
- [43] SCHOLZ J, WOOLF C J. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia[J]. *Nat Neurosci*, 2007, 10(11): 1361-1368.
- [44] ZHU X, TANG H D, DONG W Y, et al. Distinct thalamocortical circuits underlie allodynia induced by tissue injury and by depression-like states[J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(4): 542-553.
- [45] ARAKAWA H, SUZUKI A, ZHAO S X, et al. Thalamic NMDA receptor function is necessary for patterning of the thalamocortical somatosensory map and for sensorimotor behaviors[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(36): 12001-12014.
- [46] BORDI F, QUARTAROLI M. Modulation of nociceptive transmission by NMDA/glycine site receptor in the ventroposterolateral nucleus of the thalamus[J]. *Pain*, 2000, 84(2/3): 213-224.
- [47] WU L J, ZHUO M. Targeting the NMDA receptor subunit NR2B for the treatment of neuropathic pain[J]. *Neurotherapeutics*, 2009, 6(4): 693-702.
- [48] CHEN J Y, LI H J, LIM G, et al. Different effects of dexmedetomidine and midazolam on the expression of NR2B and GABAA- $\alpha 1$ following peripheral nerve injury in rats[J]. *IUBMB Life*, 2018, 70(2): 143-152.
- [49] YOU H J, LEI J, XIAO Y, et al. Pre-emptive analgesia and its supraspinal mechanisms: enhanced descending inhibition and decreased descending facilitation by dexmedetomidine[J]. *J Physiol*, 2016, 594(7): 1875-1890.
- [50] ZHANG Z J, GUO J S, LI S S, et al. TLR8 and its endogenous ligand miR-21 contribute to neuropathic pain in murine DRG[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(12): 3019-3037.
- [51] BERTA T, QADRI Y, TAN P H, et al. Targeting dorsal root ganglia and primary sensory neurons for the treatment of chronic pain[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(7): 695-703.
- [52] ZHANG L, XIE R G, YANG J P, et al. Chronic pain induces nociceptive neurogenesis in dorsal root ganglia from Sox2-positive satellite cells[J]. *Glia*, 2019, 67(6): 1062-1075.
- [53] BIEL M, WAHL-SCHOTT C, MICHALAKIS S, et al. Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function[J]. *Physiol Rev*, 2009, 89(3): 847-885.
- [54] 张芳, 古瑞, 冯亚星, 等. 右美托咪啶通过抑制超极化激活内向电流减轻机械性触诱发痛[J]. *生理学报*, 2018, 70(3): 253-261.
- ZHANG F, GU R, FENG Y X, et al. Dexmedetomidine suppresses mechanical allodynia by inhibiting hyperpolarization-activated inward current[J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2018, 70(3): 253-261.
- [55] HEUSSER S A, PLESS S A. Acid-sensing ion channels as potential therapeutic targets[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2021, 42(12): 1035-1050.
- [56] DE LOGU F, GEPPETTI P. Ion channel pharmacology for pain modulation[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2019, 260: 161-186.
- [57] WAN Y, YU Y, PAN X X, et al. Inhibition on acid-sensing ion channels and analgesic activities of flavonoids isolated from dragon's blood resin[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(3): 718-727.
- [58] WEI S, QIU C Y, JIN Y, et al. Dexmedetomidine inhibits ASIC activity via activation of $\alpha 2A$ adrenergic receptors in rat dorsal root ganglion neurons[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 685460.
- [59] SENGUL G, LIANG H Z, FURLONG T M, et al. Dorsal horn of mouse lumbar spinal cord imaged with CLARITY[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 3689380.
- [60] HARDING E K, FUNG S W, BONIN R P. Insights into spinal dorsal horn circuit function and dysfunction using optical approaches[J]. *Front Neural Circuits*, 2020, 14: 31.
- [61] LI J, TANG H Z, TU W F. Mechanism of dexmedetomidine preconditioning on spinal cord analgesia in rats with functional chronic visceral pain[J]. *Acta Cir Bras*, 2022, 37(2): e370203.
- [62] LU Y C, LIN B H, ZHONG J M. The therapeutic effect of dexmedetomidine on rat diabetic neuropathy pain and the mechanism[J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(9): 1432-1438.
- [63] PANG J, ZHANG S M, KONG Y, et al. The effect of dexmedetomidine on expression of neuronal nitric oxide synthase in spinal dorsal cord in a rat model with chronic neuropathic pain[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2023, 81(3): 233-239.
- [64] JÄNIG W, HÄBLER H J. Neurophysiological analysis of target-related sympathetic pathways: from animal to human: similarities and differences[J]. *Acta Physiol Scand*, 2003, 177(3): 255-274.
- [65] YANG L, TANG J, DONG J, et al. Alpha2-adrenoceptor-independent inhibition of acetylcholine receptor channel and sodium channel by dexmedetomidine in rat superior cervical ganglion neurons[J]. *Neuroscience*, 2015, 289: 9-18.
- [66] BRUMMETT C M, HONG E K, JANDA A M, et al. Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine for sciatic nerve block in rats prolongs the duration of analgesia by blocking the hyperpolarization-activated cation current[J]. *Anesthesiology*, 2011, 115(4): 836-843.
- [67] MARHOFFER D, KETTNER S C, MARHOFFER P, et al. Dexmedetomidine as an adjuvant to ropivacaine prolongs peripheral nerve block: a volunteer study[J]. *Br J Anaesth*, 2013, 110(3): 438-442.
- [68] WANG Z H, ZHOU W, DONG H P, et al. Dexmedetomidine pretreatment inhibits cerebral ischemia/reperfusion-induced neuroinflammation via activation of AMPK[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(4): 3957-3964.
- [69] ZHANG Y Z, ZHOU Z C, SONG C Y, et al. The protective effect and mechanism of dexmedetomidine on diabetic peripheral neuropathy in rats[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1139.
- [70] HU B, TIAN T, LI X T, et al. Dexmedetomidine postconditioning attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by activating the Nrf2/Sirt3/SOD2 signaling pathway in the rats[J]. *Redox Rep*, 2023, 28(1): 2158526.
- [71] LIN S, ZHOU G L, SHAO W, et al. Impact of dexmedetomidine on amino acid contents and the cerebral ultrastructure of rats with cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Acta Cir Bras*, 2017, 32(6): 459-466.
- [72] ZHU Y L, LI S H, LIU J Y, et al. Role of JNK signaling pathway in dexmedetomidine post-conditioning-induced reduction of the inflammatory response and autophagy effect of focal cerebral ischemia reperfusion injury in rats[J]. *Inflammation*, 2019, 42(6): 2181-2191.
- [73] FENG X Y, MA W W, ZHU J, et al. Dexmedetomidine alleviates early brain injury following traumatic brain injury by inhibiting autophagy and neuroinflammation through the ROS/Nrf2 signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(3): 661.
- [74] YANG L, WU H Y, YANG F L, et al. Identification of candidate genes and pathways in dexmedetomidine-induced neuroprotection in rats using RNA sequencing and bioinformatics analysis[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(1): 372-384.
- [75] KNIERIM J J. The hippocampus[J]. *Curr Biol*, 2015, 25(23): R1116-R1121.
- [76] ENDESFELDER S, MAKKI H, VON HAEFEN C, et al.

- Neuroprotective effects of dexmedetomidine against hyperoxia-induced injury in the developing rat brain[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171498.
- [77] CHEN X H, CHEN D T, LI Q, et al. Dexmedetomidine alleviates hypoxia-induced synaptic loss and cognitive impairment *via* inhibition of microglial NOX2 activation in the hippocampus of neonatal rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6643171.
- [78] CHANG M, CHO S A, LEE S J, et al. Comparison of the effects of dexmedetomidine and propofol on hypothermia in patients under spinal anesthesia: a prospective, randomized, and controlled trial[J]. *Int J Med Sci*, 2022, 19(5): 909-915.
- [79] MA Y, MIRACCA G, YU X, et al. Galanin neurons unite sleep homeostasis and α 2-adrenergic sedation[J]. *Curr Biol*, 2019, 29(19): 3315-3322. e3.
- [80] BEGEMANN K, NEUMANN A M, OSTER H. Regulation and function of extra-SCN circadian oscillators in the brain[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2020, 229(1): e13446.
- [81] LIU D Q, LI J Y, WU J Y, et al. Monochromatic blue light activates suprachiasmatic nucleus neuronal activity and promotes arousal in mice under sevoflurane anesthesia[J]. *Front Neural Circuits*, 2020, 14: 55.
- [82] MIZUNO T, HIGO S, KAMEI N, et al. Effects of general anesthesia on behavioral circadian rhythms and clock-gene expression in the suprachiasmatic nucleus in rats[J]. *Histochem Cell Biol*, 2022, 158(2): 149-158.
- [83] XU A J, WAN L. Dexmedetomidine-induced polyuric syndrome and hypotension[J]. *J Clin Anesth*, 2018, 44: 8-9.
- [84] ZHU J, LU D, LIU J F. Intraoperative dexmedetomidine-related polyuria: a case report and review of the literature[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2022, 60(4): 188-191.
- [85] RIVES J P, MILLET C, SCIARAFFA C, et al. Perioperative polyuria associated with dexmedetomidine administration during reconstruction breast surgery[J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2023, 42(5): 101290.
- [86] QIN C, LI J H, TANG K. The paraventricular nucleus of the hypothalamus: development, function, and human diseases[J]. *Endocrinology*, 2018, 159(9): 3458-3472.
- [87] MØLLER M. Vasopressin and oxytocin beyond the pituitary in the human brain[J]. *Handb Clin Neurol*, 2021, 180: 7-24.
- [88] YANG W Z, LI H, CHENG Z L, et al. Dex modulates the balance of water-electrolyte metabolism by depressing the expression of AVP in PVN[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 919032.

[本文编辑] 邵碧云

学术快讯

上海交通大学医学院附属第一人民医院联合上海交通大学生物医学工程学院首次成功完成国产经颅“磁波刀”系统临床前灵长类动物实验

2024年4月27日,上海交通大学医学院附属第一人民医院王悍教授团队联合上海交通大学生物医学工程学院沈国峰教授团队、陈焱教授团队等,首次成功完成了国产“磁波刀”系统治疗特发性震颤和震颤主导型帕金森病的临床前灵长类动物实验。在本次动物实验中,研究团队以灵长类动物恒河猴为实验对象,验证了国产“磁波刀”设备的系统安全性及有效性,为“磁波刀”系统进入人体临床试验进而实现国产化提供了重要实践支撑。第一代用于脑部疾病治疗的国产“磁波刀”系统将聚焦于特发性震颤、震颤主导型帕金森病和运动障碍型帕金森病的热消融治疗。