

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.17.033

右美托咪定抗血管内皮细胞缺血再灌注损伤研究进展*

龙送开¹,王白云¹,周麒儿¹,李宛军¹,钟荣斌²综述,钟焕晖^{1△}审校

南华大学衡阳医学院附属南华医院:1.麻醉科;2.临床研究所,湖南衡阳 421001

关键词:右美托咪定; 血管内皮细胞; 缺血再灌注损伤; 器官保护

中图分类号:R619

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)17-2425-05

缺血再灌注损伤(IRI)是指在围术期机体组织发生缺血,血流恢复后组织功能反而进一步损伤的现象^[1]。IRI的发生与很多因素相关,包括各种原因导致的休克、多发性创伤、栓塞或梗死、器官移植及年龄等。随着各国人口老龄化进程的加快,脑血管疾病及缺血性心脏病的发生率均逐年上升^[2-3]。2019年全球疾病负担研究对全球204个国家和地区的心血管疾病(缺血性心脏病和中风)发生率进行统计,发现心血管疾病总流行病例从1990年的2.71亿上升至2019年的5.23亿,增长了近1倍^[4]。此外,器官移植、断肢再植、经皮冠状动脉介入术及术中止血带应用等事件也随着医学技术的发展而逐年增加;这些IRI事件严重影响了患者的预后,给患者带来了巨大的痛苦,因此找到一种有效防治IRI的方法迫在眉睫。有研究发现,血管内皮细胞是IRI中的重要靶点,其屏障、旁分泌、促黏附分子表达及促血管生成等功能在围术期IRI中起重要作用^[5-6]。随着对IRI防治方法的探索,研究发现麻醉镇静药物右美托咪定具有抗氧化应激、抗炎、抗凋亡、免疫调节等特殊作用,有望成为减轻围术期IRI的潜在预防与治疗的药物^[7-8]。本文就血管内皮细胞与IRI的关系及右美托咪定对血管内皮细胞IRI的保护作用做一综述。

1 血管内皮细胞与IRI的关系

IRI分为缺血性损伤和再灌注损伤两部分,缺血性损伤早期会导致低氧、低营养,长时间则会导致ATP-离子泵功能障碍,细胞代谢产物滞留,水电解质酸碱平衡紊乱;当血供重新建立时,中性粒细胞和免疫细胞会被激活并聚集,这些细胞通过旁分泌和自分泌途径产生大量活性氧和炎症细胞因子,导致继发性损伤^[9-10]。这一系列损伤都与血管内皮细胞密切相关,IRI会激活血管内皮细胞,导致血管内皮细胞功能障碍甚至死亡,包括屏障功能障碍、旁分泌功能紊乱、黏附分子表达增多及细胞凋亡;反之,血管内皮细胞的激活会使微循环进入危险的血栓前状态,它们在免疫反应中的核心作用同样会加剧IRI^[5,11]。血管内皮细胞在IRI后的血管通透性、水肿、炎症和白细胞浸

润中起关键作用。

1.1 内皮细胞屏障功能障碍 研究发现,尽管血管内皮细胞比其他类型的细胞更耐缺氧,但缺氧和复氧仍会改变内皮细胞膜电位、降低膜流动性及破坏细胞骨架组织^[6],且受损内皮细胞的促血管生成活性和促炎活性也会导致细胞膜通透性的改变和水肿的形成,这与发生IRI时屏障功能丧失、ATP-离子泵功能障碍和糖萼丢失有关^[11]。糖萼是覆盖在血管内皮细胞管腔表面的一种糖蛋白,对内皮细胞功能至关重要,参与调控微血管反应性、内皮细胞与血液成分的相互作用和血管通透性^[12]。IRI会导致糖萼结构和功能损伤,破坏内皮细胞屏障功能。SHARMA等^[13]在小鼠肺IRI模型中发现,含Pannexin-1通道蛋白抑制剂或Pannexin-1通道蛋白基因缺陷小鼠的水肿情况明显减轻,表明内皮细胞Pannexin-1通道蛋白在介导IRI后血管通透性、水肿和肺功能障碍中起关键作用。还有研究发现,IRI能通过核因子 κ B(NF- κ B)通路活化血管内皮细胞中的核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎性小体^[14]及血脑屏障紧密连接相关蛋白claudin-5^[15],增加血管通透性。

综上所述,IRI可以通过介导内皮细胞膜结构和功能的改变,如内皮糖萼和claudin-5连接蛋白的下调、NLRP3炎性小体和Pannexin-1通道蛋白的上调,使血管通透性增加,进而加剧组织缺氧和IRI。

1.2 旁分泌功能紊乱 在人体健康状态下,血管张力可维持血管扩张和收缩信号的平衡,使血压和流量适应当前的活动要求。血管内皮细胞通过向血管周围的平滑肌细胞发送旁分泌信号来控制血管张力。研究发现,最有效的血管收缩剂是内皮素,以惰性的形式(前内皮素)储存在血管内皮细胞内。当发生IRI时,梗死区的血管内皮细胞会被转化生长因子 β (TGF- β)、白细胞介素(IL)-1、血管紧张素II、流体机械切应力及促炎信号激活,诱导细胞高尔基体内的内皮素转换酶1将前内皮素转化为成熟肽并释放^[16]。而对抗血管收缩的一氧化氮(NO)主要由血管内皮细胞合成,弥散至血管平滑肌细胞,通过激活环磷酸鸟

* 基金项目:湖南省科技厅临床医疗技术创新引导项目(2020SK51903);湖南省卫生健康委科研课题(202204113881)。

△ 通信作者,E-mail:zhhh21st@163.com。

苷,减少钙离子内流发挥扩血管作用^[17]。还有研究发现,NO 还是一种抗炎因子,可以通过稳定线粒体,从而抑制 NLRP3 炎性小体激活^[18]。随着缺血时间的延长,血管内皮细胞的 NO 储备会逐渐被消耗且合成减少,导致血管张力及通透性增加。但也有研究发现,在 IRI 后期,血管内皮细胞中的一氧化氮合酶(NOS)因为缺氧会通过解偶联生成 NO,同时产生活性氧,而不断升高的 NO 和活性氧会导致血管内皮细胞功能受损^[19]。

血管内皮细胞的旁分泌功能紊乱贯穿于 IRI 的全过程。在 IRI 初期,血管内皮细胞大量分泌内皮素和消耗 NO,而当 IRI 发展到一定程度时,细胞内的 NOS 分解,产生 NO 及活性氧,造成内皮细胞功能障碍,加重 IRI。

1.3 促黏附分子表达介导炎症、免疫反应 研究表明,血管内皮细胞能表达目前已知的 10 种 Toll 样受体(TLR)。在静息的内皮细胞中,TLR7、TLR8 和 TLR10 缺失,但在炎症激活的情况下它们是可诱导表达的,当激动剂激活 TLR 时,会启动 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,加快 IL 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 等细胞因子的产生,进而促进黏附分子的表达^[15]。也有研究表明,内皮素 1 可以增加血管细胞黏附分子(VCAM)和细胞间黏附分子(ICAM)在内皮细胞上的表达^[16,20]。在动物实验中也发现,IRI 通过激活内皮细胞中的染色质重塑蛋白 Brahma 相关基因 1,增加 L-选择素配体的表达,加重小鼠心肌 IRI^[21]。因此,当 IRI 发生时,NF- κ B 和 MAPK 等信号通路被激活,血管内皮细胞中的 E-选择素、P-选择素、ICAM 或 VCAM 等黏附因子的表达增加,进而募集免疫细胞,调节炎症部位的白细胞外渗,释放血管活性物质,增加血管通透性。此外,白细胞、免疫细胞及趋化因子与内皮细胞的黏附及局部凝血系统的激活在一定程度上会造成血管堵塞,加重组织损伤。

1.4 氧化应激与细胞凋亡 正常生理条件下,人体活性氧簇处于动态平衡中,过多或过少的活性氧簇都会损伤组织细胞。活性氧簇主要参与酶与非酶两个来源的氧化应激反应。当组织处于再灌注状态下,酶与非酶来源的氧化应激反应加剧,大量产生活性氧,当超出了人体内抗氧化酶的代偿能力,即可引起细胞内脂质过氧化、核酸损伤及抑制酶活性等一系列病理过程,使细胞结构和功能发生改变;与此同时,细胞凋亡会在产生活性氧的过程中被激活,是细胞氧化应激反应的最终结局^[22]。凋亡机制分为两条主要途径:死亡受体途径和线粒体途径,这两条途径相互干扰。死亡受体途径由死亡配体和受体激活,包括 TNF- α 、Fas 配体、肿瘤坏死因子相关凋亡配体等,这些死亡信号复合体会激活半胱氨酸蛋白水解酶(caspase)8 来裂解 caspase3,然后在受损细胞中通过蛋白水解诱导细

胞死亡;线粒体途径是在缺氧、辐射或细胞毒素的作用下被激活,导致线粒体膜的完整性改变,激活促凋亡的 B 淋巴细胞瘤-2 基因家族,再通过形成凋亡体诱导 caspase 蛋白级联反应促进细胞凋亡。有研究者通过构建动物模型发现,IRI 会降低血管内皮细胞中 HECTD1 基因的表达^[23],增加程序性死亡基因-4 的表达^[24],导致内皮细胞迁移和凋亡数增加。还有研究表明高迁移率族蛋白 1/晚期糖基化终产物受体促炎轴可以促进缺血肢体的血管内皮细胞凋亡^[25]。

因此,IRI 会导致内皮细胞出现氧化应激损伤和凋亡。反之,血管内皮细胞的损伤和凋亡会造成内皮细胞层缺损,暴露基底膜,使血小板、白细胞及免疫细胞被激活并黏附,导致血栓形成、炎症反应的发生及血管形成障碍,加重 IRI。

2 右美托咪定对血管内皮细胞的保护作用

2.1 改善内皮细胞屏障功能 基础状态的血管内皮层是光滑的、完整的,长期维持不凝、抗黏附的状态。发生 IRI 时,由于内皮细胞屏障功能障碍,缺血组织表现为水肿^[11]。ZHANG 等^[26]在盲肠结扎穿孔诱导的脓毒症大鼠血管内皮细胞损伤模型中发现,右美托咪定预处理能有效减轻大鼠肺泡隔增宽和充血程度,血浆血管生成 II 表达水平和血管生成素 II/I 也明显低于对照组,而肺组织血管内皮细胞钙粘连蛋白(VE-cadherin)表达水平却高于对照组,提示右美托咪定可以通过降低血管生成素 II 水平和血管生成素 II/I,改善内皮细胞屏障功能,减轻组织水肿,其机制可能是通过触发血管生成素 II 信号转导途径影响 VE-cadherin 的表达。曹瑞娜等^[27]的研究通过结扎肾动脉构建肾 IRI 模型,发现模型组电镜下的肾小球内皮糖萼结构明显被破坏,而右美托咪定处理组的血肌酐、血尿素氮、肾组织多配体聚糖、硫酸乙酰肝素酶蛋白水平明显降低,表明右美托咪定可以通过下调大鼠硫酸乙酰肝素酶和多配体聚糖的表达,减少内皮细胞糖萼的降解,进而保护内皮细胞屏障功能,减轻组织损伤。KOBAYASHI 等^[28]在大鼠中暑模型中也观察到,右美托咪定可以减少内皮糖萼破坏,下调多配体聚糖的表达,改善微循环灌注,降低中暑大鼠的病死率。

因此,右美托咪定可以改善血管内皮细胞屏障功能和减少内皮细胞糖萼降解,减轻组织水肿,发挥抗 IRI 作用。

2.2 缓解内皮细胞炎症损伤,减轻 IRI 炎症反应常常表现为红、肿、热、痛,这些反应都是通过内皮细胞的血管屏障功能的改变来介导的,因此改善内皮细胞屏障功能即可减轻炎症反应。在体外细胞与动物模型实验中,也都有观察到右美托咪定可以减少中性粒细胞浸润和炎症活性物质水平,发挥抗炎作用。目前而言,NF- κ B 和 MAPK 信号通路被发现是右美托咪定发挥抗炎作用的重要通路之一。KIM 等^[7]在大鼠

脑 IRI 模型中发现,右美托咪定预处理组的炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平及 TLR-4、NF- κ B 水平均低于其他各组,提示右美托咪定通过调控 TLR-4/NF- κ B 信号通路发挥抗炎作用。CHAI 等^[29]采用 U937 单核细胞和人脐静脉内皮细胞进行单核细胞与内皮细胞的黏附实验,结果表明,右美托咪定可以抑制人脐静脉内皮细胞上连接蛋白 Cx43 的表达,降低人巨噬细胞趋化蛋白-1、可溶性 ICAM-1、可溶性 VCAM-1、ICAM-1、VCAM-1 的表达,最终导致 U937 细胞与人脐静脉内皮细胞黏附力下降,进而减少内皮细胞炎症损伤。也有学者在体外细胞实验中发现,右美托咪定预处理可以上调巨噬细胞内 ATP 的表达,下调 IL-1 β 、TNF- α 等促炎细胞因子的表达,减少中性粒细胞与内皮细胞的黏附,减轻炎症反应^[30]。

综上所述,右美托咪定可以降低血管内皮细胞中的黏附分子表达,减少白细胞、免疫细胞与内皮细胞黏附,抑制炎症反应过度激活,发挥器官保护作用。

2.3 抑制内皮细胞氧化应激及细胞凋亡可减轻 IRI IRI 机制受多种因素影响,其中氧化应激损伤、细胞凋亡是重要的因素之一^[9]。苏玲等^[31]在体外细胞实验中发现,通过 H₂O₂ 处理血管内皮细胞构建氧化应激损伤模型,结果显示右美托咪定预处理组细胞生存率升高,凋亡率降低,超氧化物歧化酶活力升高,丙二醛水平降低,提示右美托咪定对 H₂O₂ 诱导的血管内皮细胞损伤具有保护作用。也有研究通过建立大鼠脑 IRI 模型,发现右美托咪定可以通过降低 NF- κ B 和 ICAM-1 mRNA 的表达,提高超氧化物歧化酶活性及降低血清 S100B 蛋白和丙二醛水平,发挥抗氧化应激的作用,改善大鼠脑 IRI^[32]。还有研究发现,右美托咪定可以通过抑制线粒体通路,下调 Bax、caspase3、caspase9 及细胞色素 C 的表达,减少细胞凋亡,减轻 IRI^[33]。SHA 等^[34]在大鼠急性应激性肝损伤模型中发现右美托咪定能通过激活 NF- κ B 信号通路,抑制急性应激诱导的 c-jun 氨基末端激酶、p38 和 BAD 信号通路,降低活性氧和氧化应激水平,减少急性应激诱导的肝脏炎症和凋亡。在其他研究中也观察到,右美托咪定可以通过内质网应激通路及糖原合成酶激酶-3/核因子 E2 相关因子 2 通路减轻氧化应激损伤,抑制细胞凋亡^[35-36]。这些通路相互交错,相互影响,共同调控着氧化应激与细胞凋亡的进程。

因此,右美托咪定可以通过增强抗氧化酶活性降低活性氧水平,抑制内皮细胞的氧化应激损伤与凋亡,减轻 IRI。

2.4 免疫调节作用 内皮细胞属于免疫系统的古典细胞,虽然内皮细胞不能杀死、吞噬和产生抗体或类似的物质,但它们本质上协调免疫反应,参与先天免疫应答,是免疫反应的重要参与者^[37]。内皮细胞可以诱导黏附分子的表达,组织免疫细胞的募集,调节炎

症部位的白细胞外渗,参与缺血后的无菌性炎症反应^[5]。除了 TLR 家族,内皮细胞中还存在着其他类型的模式识别受体,如核酸寡聚化结构域样受体(Nod)和 C 型凝集素样受体(CLEC);Nod 1 能感应内皮细胞胞质内小体释放的降解细菌成分,通过激活 p38-MAPK 和 NF- κ B 信号通路,导致内皮细胞产生 IL-8^[38]。而 CLEC-1 在内皮细胞中是作为一种细胞内模式识别受体,它可被免疫介质的上调,并参与控制移植后的免疫反应^[39]。ZHOU 等^[40]通过构建小鼠 70% 温肝 IRI 模型,发现右美托咪定预处理可以促进巨噬细胞 M2 的活化,诱导精氨酸酶 1 和甘露糖受体 C1 基因表达增加,而诱导型 NOS 基因表达减少,还抑制了磷酸化信号转导和转录激活因子 1,降低了促炎性 TNF- α 和 IL-6 等炎症因子水平。在一项小鼠同种异体心脏移植实验中发现,右美托咪定处理组小鼠存活时间增加,而体内 CD19⁺ B 细胞及 CD4⁺/IFN- γ ⁺ TH1 细胞数量降低^[41],表明右美托咪定对移植后的免疫反应具有调节作用。因此,右美托咪定可以通过促进巨噬细胞活化,抑制促炎性先天免疫激活;抑制内皮细胞黏附因子的表达,发挥免疫调节作用,进而减轻 IRI,提高移植手术的成功率及预后生存率。

还有研究在口腔癌根治及重建手术患者体内发现,除 CD8⁺ T 细胞外,右美托咪定组与对照组的 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、B 淋巴细胞、树突状细胞和骨髓源性抑制细胞数量均降低;而与对照组相比,右美托咪定 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、树突状细胞百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 升高,骨髓源性抑制细胞百分比降低^[42],提示右美托咪定可以减轻口腔癌根治和重建手术患者的免疫抑制反应。也有研究发现,术后睡眠限制会增加老龄小鼠脾脏重量和脾脏中骨髓源性抑制细胞的百分比,并抑制脾脏 CD8⁺ T 细胞的活性,而通过右美托咪定可以增加膈下迷走神经介导的三叶因子 2 在老龄小鼠脾脏中的表达,增加受损巨噬细胞的吞噬活性,最终抑制巨噬细胞 M2 极化^[43]。

综上所述,右美托咪定的免疫调节作用可以减轻 IRI,但血管内皮细胞参与右美托咪定的免疫调节作用的机制仍不明确,有待更深入的研究。

3 结 语

血管内皮细胞损伤与 IRI 互为因果,相互牵连。因此,在 IRI 中有必要以血管内皮细胞作为治疗靶点,右美托咪定良好的器官保护特性可能会使它成为围术期抗 IRI 的一线药物。但值得注意的是,关于血管内皮细胞的研究大部分都集中于体外实验和动物实验,在临床和人体的研究仍较少,在伦理通过的情况下有必要进一步探究。探讨右美托咪定对血管内皮细胞的保护作用机制,可为更深入了解右美托咪定抗 IRI 的机制提供依据,也为临床防治 IRI 提供新思路。

参考文献

- [1] TORREGROZA C, RAUPACH A, FEIGE K, et al. Perioperative cardioprotection: general mechanisms and pharmacological approaches[J]. *Anesth Analg*, 2020, 131(6): 1765-1780.
- [2] 王维华, 邱琳, 飒日娜, 等. 2015—2018 年陕西省死因监测网报病例来源分析[J]. *现代预防医学*, 2020, 47(12): 2132-2135.
- [3] 王晨冉, 孟显峰, 王春平, 等. 1990—2017 年中国人群缺血性心脏病疾病负担及其危险因素变化趋势研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(10): 1703-1709.
- [4] ROTH G A, MENSAH G A, JOHNSON C O, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25): 2982-3021.
- [5] VESTWEBER D. Relevance of endothelial junctions in leukocyte extravasation and vascular permeability [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1257: 184-192.
- [6] KRUGER-GENGE A, BLOCKI A, FRANKE R P, et al. Vascular endothelial cell biology: an update[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4411.
- [7] KIM E, KIM H C, LEE S, et al. Dexmedetomidine confers neuroprotection against transient global cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting inflammation through inactivation of the TLR-4/NF-kappaB pathway [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 649: 20-27.
- [8] 薛兴, 冷玉芳. 右美托咪定对于缺血再灌注脏器的保护作用研究进展[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2021, 47(1): 16-21.
- [9] WU M Y, YIANG G T, LIAO W T, et al. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(4): 1650-1667.
- [10] DAR W A, SULLIVAN E, BYNON J S, et al. Ischaemia reperfusion injury in liver transplantation: cellular and molecular mechanisms [J]. *Liver Int*, 2019, 39(5): 788-801.
- [11] STURTZEL C. Endothelial cells [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1003: 71-91.
- [12] ABASSI Z, ARMALY Z, HEYMAN S N. Glycocalyx degradation in ischemia-reperfusion injury [J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(4): 752-767.
- [13] SHARMA A K, CHARLES E J, ZHAO Y, et al. Pannexin-1 channels on endothelial cells mediate vascular inflammation during lung ischemia-reperfusion injury [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 315(2): L301-L312.
- [14] ITO H, KIMURA H, KARASAWA T, et al. NLRP3 inflammasome activation in lung vascular endothelial cells contributes to intestinal ischemia/reperfusion-induced acute lung injury [J]. *J Immunol*, 2020, 205(5): 1393-405.
- [15] KHAKPOUR S, WILHELMSSEN K, HELLMAN J. Vascular endothelial cell toll-like receptor pathways in sepsis [J]. *Innate Immun*, 2015, 21(8): 827-846.
- [16] BARTON M, YANAGISAWA M. Endothelin: 30 years from discovery to therapy [J]. *Hypertension*, 2019, 74(6): 1232-1265.
- [17] PALMER R M, FERRIGE A G, MONCADA S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor [J]. *Nature*, 1987, 327(6122): 524-526.
- [18] MAO K, CHEN S, CHEN M, et al. Nitric oxide suppresses NLRP3 inflammasome activation and protects against LPS-induced septic shock [J]. *Cell Res*, 2013, 23(2): 201-212.
- [19] SIRAGUSA M, FLEMING I. The eNOS signalosome and its link to endothelial dysfunction [J]. *Pflugers Arch*, 2016, 468(7): 1125-1137.
- [20] DAVENPORT A P, HYNDMAN K A, DHAUN N, et al. Endothelin [J]. *Pharmacol Rev*, 2016, 68(2): 357-418.
- [21] ZHANG X, LIU S, WENG X, et al. Brg1 deficiency in vascular endothelial cells blocks neutrophil recruitment and ameliorates cardiac ischemia-reperfusion injury in mice [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 269: 250-258.
- [22] LU Q B, DU Q, WANG H P, et al. Salusin-beta mediates tubular cell apoptosis in acute kidney injury: involvement of the PKC/ROS signaling pathway [J]. *Redox Biol*, 2020, 30: 101411.
- [23] CHEN L, LUO W, ZHANG W, et al. circDLPAG4/HECTD1 mediates ischaemia/reperfusion injury in endothelial cells via ER stress [J]. *RNA Biol*, 2020, 17(2): 240-253.
- [24] CHEN H, ZHU H, YANG J, et al. Role of programmed cell death 4 (pcd4)-mediated akt signaling pathway in vascular endothelial cell injury caused by lower-extremity ischemia-reperfusion in rats [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 4811-4818.
- [25] MI L, ZHANG Y, XU Y, et al. HMGB1/RAGE pro-inflammatory axis promotes vascular endothelial cell apoptosis in limb ischemia/reperfusion injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 116: 109005.
- [26] ZHANG P, PENG J, REN Y Q, et al. Dexmedetomidine protects against endothelial injury in septic rats induced by cecal ligation and puncture by decreasing angiotensin 2 and increasing vascular endothelial cadherin levels [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(2): 111.
- [27] 曹瑞娜, 夏瑞, 夏中元. 右美托咪定减轻肾缺血-再灌注损伤中肾小球内皮糖萼的破坏 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(6): 5.
- [28] KOBAYASHI K, MIMURO S, SATO T, et al. Dexmedetomidine preserves the endothelial glycocalyx and improves survival in a rat heatstroke model [J]. *J Anesth*, 2018, 32(6): 880-885.
- [29] CHAI Y, YU R, LIU Y, et al. Dexmedetomidine attenuates monocyte-endothelial adherence via inhibiting connexin43 on vascular endothelial cells [J]. *Mediators In-*

- flamm, 2020, 2020; 7039854.
- [30] WANG Y, MAO X, CHEN H, et al. Dexmedetomidine alleviates LPS-induced apoptosis and inflammation in macrophages by eliminating damaged mitochondria via PINK1 mediated mitophagy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73:471-481.
- [31] 苏玲, 屠伟峰, 陈茜, 等. 右美托咪定对血管内皮细胞氧化应激损伤的影响[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(9):3.
- [32] LI Y, LIU S. The effect of dexmedetomidine on oxidative stress response following cerebral ischemia-reperfusion in rats and the expression of intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and S100B[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 867-873.
- [33] WU G J, CHEN J T, TSAI H C, et al. Protection of dexmedetomidine against ischemia/reperfusion-induced apoptotic insults to neuronal cells occurs via an intrinsic mitochondria-dependent pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(9):2635-2644.
- [34] SHA J, FENG X, CHEN Y, et al. Dexmedetomidine improves acute stress-induced liver injury in rats by regulating MKP-1, inhibiting NF-kappaB pathway and cell apoptosis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 14068-14078.
- [35] TANG C, HU Y, GAO J, et al. Dexmedetomidine pretreatment attenuates myocardial ischemia reperfusion induced acute kidney injury and endoplasmic reticulum stress in human and rat[J]. *Life Sci*, 2020, 257:118004.
- [36] 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-3beta/Nrf2 signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10):18994-19009.
- [37] KEZIC A, STAJIC N, THAISS F. Innate immune re-
- sponse in kidney ischemia/reperfusion injury: potential target for therapy [J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017: 6305439.
- [38] OPITZ B, PUSCHEL A, BEERMANN W, et al. Listeria monocytogenes activated p38 MAPK and induced IL-8 secretion in a nucleotide-binding oligomerization domain 1-dependent manner in endothelial cells[J]. *J Immunol*, 2006, 176(1):484-490.
- [39] SATTTLER S, REICHE D, STURTZEL C, et al. The human C-type lectin-like receptor CLEC-1 is upregulated by TGF-beta and primarily localized in the endoplasmic membrane compartment[J]. *Scand J Immunol*, 2012, 75(3):282-292.
- [40] ZHOU H, SUN J, ZHONG W, et al. Dexmedetomidine preconditioning alleviated murine liver ischemia and reperfusion injury by promoting macrophage M2 activation via PPARgamma/STAT3 signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 82:106363.
- [41] CHEN W, JIN N, LIN Y, et al. Immunomodulatory effects of fentanyl or dexmedetomidine hydrochloride infusion after allogeneic heart transplantation in mice[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2018, 43(5):509-515.
- [42] HUANG L, QIN C, WANG L, et al. Effects of dexmedetomidine on immune response in patients undergoing radical and reconstructive surgery for oral cancer[J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(2):106.
- [43] WANG G, WU X, ZHU G, et al. Dexmedetomidine alleviates sleep-restriction-mediated exaggeration of postoperative immunosuppression via splenic TFF2 in aged mice [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(6):5318-5335.

(收稿日期:2021-12-29 修回日期:2022-04-18)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.17.034

表面增强拉曼光谱技术在恶性肿瘤诊断中的应用

张姿博, 李侯君 综述, 崔晓楠[△], 张春霞[▲] 审校
大连医科大学附属第一医院肿瘤二科, 辽宁大连 116011

关键词: 表面增强拉曼光谱技术; 恶性肿瘤; 诊断

中图法分类号: R73

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)17-2429-05

恶性肿瘤是一种发病率和死亡率较高的疾病, 其有生存期短、癌痛症状较重、治疗不良反应大等特点, 严重影响患者的身体健康和生活质量。因此, 恶性肿瘤的早发现、早诊断是临床诊疗工作中的关键。随着医学科学技术的不断提高, 已有一些实验室检测方法、物理成像技术和病理组织活检等技术手段用于癌症诊断, 但其存在误差大、效率低、成本高、耗时长、创伤大等缺点。近年来, 一种高效、准确的物理技术表

面增强拉曼光谱(SERS)在恶性肿瘤中的应用日益受到医学界的关注。SERS是光谱学的一种, 以拉曼散射效应为基础, 而后相继衍生出相干拉曼散射技术、受激拉曼散射技术等^[1]。SERS技术的原理是一些官能团在分子共振过程中不断发生发展, 继而进行能量转换, 绘制成光谱来识别特定的生物分子, 所采用的拉曼技术芯片主要分为金属基板、复合基板和复合结构金属颗粒基板。其中, 金属基板的使用最为广泛,

[△] 通信作者, E-mail: cxn23@sina.com. [▲] 共同通信作者, E-mail: qm1210@hotmail.com.