

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2021.03.13

体外生命支持技术在儿童心脏移植术的应用

柏利婷, 童媛媛, 国胜文, 靳 雨, 张沛瑶, 李艺萱, 刘晋萍

[摘要]: 心脏移植是儿童终末期心力衰竭最有效的治疗方法, 目前儿童心脏移植由于供体短缺、供受体比例失衡, 患儿等待移植期间死亡风险较高, 特别是低体重患儿和发生心源性休克高风险的先天性心脏病患儿。除药物治疗外, 体外生命支持技术在心脏手术围术期发挥重要的救治作用, 维持机体血液循环, 成为等待心肌功能恢复和移植的桥梁。本文就体外生命支持技术在儿童心脏移植术围术期的应用现状、前景和局限性作简要综述。

[关键词]: 体外生命支持技术; 体外膜氧合; 心室辅助; 心脏移植; 原发性移植物衰竭; 儿童

Application of extracorporeal life support in pediatric heart transplantation

Bai Liting, Tong Yuanyuan, Guo Shengwen, Jin Yu, Zhang Peiyao, Li Yixuan, Liu Jinping

Department of Cardiopulmonary Bypass, State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100037, China

Corresponding author: Liu Jinping, Email: liujinping@fuwai.com

[Abstract]: Heart transplantation is the most effective treatment for children with end-stage heart failure. At present, due to the shortage of donors and the imbalance of donor and recipient, the risk of death during waiting for transplantation is high, especially for low weight children and those with congenital heart disease under high risk of cardiogenic shock. In addition to drug therapy, extracorporeal life support (ECLS) technology plays an important role in perioperative cardiac surgery, which can maintain blood circulation and build a bridge between cardiac function recovery and transplantation. This paper reviews the application status, prospect and limitation of ECLS technology during perioperative period in pediatric heart transplantation.

[Key words]: Extracorporeal life support; Extracorporeal membrane oxygenation; Ventricular assist device; Heart transplantation; Primary graft failure; Children

对于等待心脏移植前过渡期以及移植后出现原发性移植物衰竭的患儿, 除药物治疗外, 体外生命支持(extracorporeal life support, ECLS)作为循环辅助支持方式, 维持机体血液循环, 成为等待心肌功能恢复和移植的桥梁。本文就 ECLS 在儿童心脏移植术围术期的应用现状、前景和局限性作简要综述。

1 儿童心脏移植与 ECLS 的发展历史

随着外科诊疗技术和围术期监护水平的显著提高以及免疫抑制剂的使用, 心脏移植成为儿童终末期心力衰竭最有效的治疗方法, 术后 1 年和 10 年存

活率分别约为 85% 和 60%^[1]。目前儿童心脏移植由于供体短缺、供受体比例失衡, 患儿等待移植期间死亡风险较高, 特别是在低体重患儿和发生心源性休克高风险的先天性心脏病患儿^[2]。Kantrowitz 在 1967 年实施了第一例儿童心脏移植手术, 此后随着体外循环技术和移植相关技术的发展, 心脏移植成功率明显提高, 但原发性移植物衰竭是术后 30 天内死亡的主要原因, 严重影响患儿术后远期生存率^[3]。体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)和心室辅助装置(ventricular assist device, VAD)作为 ECLS 的重要组成部分, 在心脏手术围术期发挥重要的救治作用^[4]。1975 年, Robert Bartlett 和同事通过 ECMO 辅助支持, 成功救治第一例新生儿持续性肺动脉高压, 对新生儿体外支持的探索和发展具有重要意义。1989 年, 体外生命支持组织成立, 建立了全球 ECMO 数据库培训和推广

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81670375)

作者单位: 100037 北京, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 体外循环中心[柏利婷(研究生)]

通信作者: 刘晋萍, Email: liujinping@fuwai.com

ECMO 技术^[5]。经过近半个世纪的发展,对于常规药物治疗无效的患儿,该项技术作为重要的围术期辅助措施,广泛应用于临床并取得良好的救治效果。VAD 作为儿科患者机械循环支持手段在 20 世纪 90 年代开始普及^[6],直到 2005 年 Berlin Heart EXCOR 得到更广泛的应用,VAD 支持在婴幼儿中的使用才变得普遍^[7]。

2 ECLS 在儿童心脏移植术前过渡支持作用

2.1 概述 心脏移植是治疗儿童终末期心力衰竭的最有效方法,但由于供体受体比例严重失调、供体不足,等待心脏移植患儿数目持续增多,等待移植期间死亡率高^[8]。美国移植受体科学注册数据库的分析表明,受体在等待心脏移植期间的 1 年死亡率为 17%^[8]。因此,终末期心力衰竭患儿等待心脏移植前需要辅助循环才能平稳度过心脏移植围术期,为帮助患儿渡过心脏移植前危险期,常需要选择 ECLS 辅助。终末期心力衰竭儿童需要在心脏移植前过渡期行 ECLS 辅助,主要病因为扩张型心肌病(75.7%)和心肌炎(10.8%)^[9]。对于灌注不足且对药物治疗无反应的心源性休克或急性心衰患儿,建议首选 ECMO 行短期辅助支持。对于慢性难治性心衰患儿,使用长期型的 VAD 作为恢复或待移植的桥梁^[10]。

2.2 ECLS 在儿童心脏移植前的应用

2.2.1 ECMO 在儿童心脏移植前的应用 ECMO 具有安装迅速,价格便宜,呼吸支持等优点^[11],在儿童心脏移植前起短期过渡支持作用。Wehman 等^[12]研究 2 777 名接受心脏移植的患儿发现,ECMO 辅助患儿的远期生存率低于 VAD 辅助患儿,但若以术后 4 个月为生存时间截点,ECMO 辅助的术后生存率与 VAD 辅助无差异,表明 ECMO 辅助术后短期效果较理想。Merrill 等^[13]的一项回顾性研究指出,心力衰竭患儿心脏移植过渡期延长 ECMO 辅助时间的效果并不理想,若等待移植时间过久,建议儿童在 ECMO 短期支持后应过渡到 VAD 支持。需要明确的是从 ECMO 支持转为 VAD 支持时,患儿需在 ECMO 辅助之前或期间无严重的器官损伤,特别是脑损伤。Hetzer 等^[14]的研究结果也得出相似结论,在等待心脏移植的过渡期行 ECLS 治疗,短期支持可选择 ECMO,若预期等待移植时间超过 4 周,选择 VAD 更优,另外 ECMO 持续性出血时亦可考虑选择 VAD 辅助,因其输注血制品量较 ECMO 少,从而相应地降低了感染风险和产生组织抗原抗体。

2.2.2 VAD 在儿童心脏移植前的应用 儿童心脏

移植前过渡期 VAD 支持的远期生存率高于 ECMO 支持的患儿。Fraser 等^[15]进行了一项前瞻性单中心临床试验,比较了 48 名儿童使用 ECMO 和 VAD 作为心脏移植前过渡支持后的生存率,发现 VAD 患者比 ECMO 患者的生存率更高。Weinstein 等^[16]回顾性分析 26 例单心室儿童心脏移植前过渡期辅助 VAD 和 ECMO 后患儿的生存率,前者高于后者(42% vs. 33%)。据统计,美国 2005 年至 2010 年,ECLS 作为儿童心脏移植前的过渡支持方式使用率从 22% 增长至 25%,其中 ECMO 的单独使用率从 2005 年的 9.4% 下降到 2010 年的 2.6%,而 VAD 的使用率同期从 12.1% 增加到 20.4%^[17]。

根据辅助时间,VAD 分为长期型和短期型辅助,儿童心脏移植前行 VAD 支持以长期型 VAD 为主^[18]。根据泵体输出特性,VAD 分为搏动型和连续流型,Berlin Heart EXCOR 和 Thoratec VAD 是经典的搏动型小儿 VAD,常用于儿童心脏移植前过渡支持,连续流型 VAD 包括 Heart Ware HVAD 和 Heart Mate II,均可作为心脏移植前过渡支持治疗^[19]。以上 VAD 中,Berlin Heart EXCOR 是美国食品药品监督管理局目前唯一批准的可用于儿童长期循环辅助支持的装置。Kindel 等^[20]分析 29 个中心共 99 例接受长期 VAD 支持的患儿,其中 Berlin Heart EXCOR 占其中近 50%,且是唯一用于支持年龄小于 5 岁儿童的 VAD,年龄较大的儿童则优先选择连续流型离心泵,在年龄为 6~10 岁的患儿中占 50%,在 11~18 岁的患儿中占 81%。Dipchand A 等报道搏动型 VAD 支持的患儿 2 年后生存率明显低于连续流型,原因可能为使用连续流型 VAD 的不良事件发生率明显低于搏动型 VAD,特别是在机械故障和感染方面^[18]。

2.2.3 ECLS 心脏移植前应用的注意事项 儿童选择 ECLS 时取决于许多不同的因素,包括患儿的大小、所需的支持类型(ECMO、左心室辅助装置、双心室辅助装置、右心室辅助装置)、预期持续时间、支持目标、设备可用性和术前诊断。患儿等待移植时间过长,VAD 辅助过晚,患儿的肾脏、肝脏或右心室功能随之恶化,增加了使用 VAD 的死亡风险。同样,当患儿的心脏衰竭可通过进一步的药物治疗得到有效控制时,过早开始 VAD 支持,会使患儿不必要地暴露在 VAD 支持的风险中,如中风、出血和感染。因此应谨慎评估患儿多脏器功能,把握 VAD 植入时机,降低患儿术后死亡风险。

3 ECLS 在儿童心脏移植术后的应用

3.1 原发性移植体衰竭(primary graft failure, PGF)

儿童心脏移植后行 ECLS 辅助较其他心脏手术更常见,心脏移植后,ECLS 可提供持续有效的循环呼吸支持,等待患儿心功能恢复。在大多数情况下,移植后行 ECLS 辅助的适应证是由于受体突然暴露于较高的肺血管阻力而导致的右心室衰竭,同时伴有或不伴有左心室衰竭^[21]。PGF 指心脏移植术后 24 h 内发生的原因不明的单一左心室、右心室或者双心室衰竭,排除已知继发因素如超急性排斥反应、肺动脉高压、手术并发症等,临床表现为左心室充盈压足够的情况下持续性低血压和低心排,是儿童心脏移植术后 30 天内死亡的主要原因^[2]。

3.2 ECLS 在 PGF 中的应用概况 ECLS 作为心脏移植术后 PGF 的循环辅助措施,维持一定时间的血流动力学稳定,以使心功能恢复或进行免疫干预。早期移植后衰竭行 ECLS 支持的指征为低输出状态,表现为缺氧、酸中毒和肾功能损害。ECMO 安装迅速,可同时支持呼吸系统和循环系统,逆转酸中毒,保留末端器官功能。VAD 相对于 ECMO 的优势在于提供更长的支持时间,并且由于其管道相对简单,所需抗凝程度较小,有助于减少出血并发症的发生。国际心肺移植学会在 2014 年发表一份共识详细说明 PGF 在心脏移植后 24 h 内的临床发病情况和严重程度分级,指出重度 PGF 应行 ECLS 辅助,PGF 的治疗方案主要集中在改善右心室功能障碍或减轻肺血管阻力。当临床药物治疗无效时,再移植前则行 ECLS 过渡性支持^[22]。

3.2.1 ECMO 在 PGF 治疗中的应用 ECLS 辅助儿童心脏移植术后 PGF 以 ECMO 辅助为主,文献报道 ECMO 辅助治疗心脏移植术后 PGF 的患者存活率为 33%~58%^[21-23]。Kaushal 等^[24]的研究指出 ECMO 辅助在儿童心脏移植术后 PGF 的有效性,17% 婴儿由于术后 PGF 需要辅助 ECMO,ECMO 组与非 ECMO 组并发症无统计学差异,但 ECMO 辅助的患儿 5 年生存率低于非 ECMO 组(40% vs. 80%),移植物在 ECMO 辅助 6 个月后恢复了正常功能,这表明心肌顿抑可恢复,并有可能使受损的心肌组织再生。1 岁以下婴儿心脏移植术后 PGF 发生率较高,具体原因尚未明确,可能与婴儿心肌发育不全,肺血管阻力高有关。Profita 等^[25]的一项多中心回顾性研究中指出,儿童心脏移植术后重度 PGF 的发生率为 4.7%,且不随时间推移而降低,年龄较小的患儿、先天性心脏病患儿、使用呼吸机的患儿和移植前使用 ECMO 过渡性支持的患儿术后 PGF 的发病率较高,移植前辅助 ECMO 和升高的胆红素,可能导致全身炎症和或血管舒张,从而对供体心脏造

成不利的环境。该研究指出近年心脏移植术前过渡期 VAD 的使用率增加,而 ECMO 使用率减少,但术后发生 PGF 的风险并没有降低。Asha G 报道 PGF 发生时间的不同,采用 ECMO 支持治疗结果也不同。儿童心脏移植术后行 ECMO 辅助一年生存率为 55%,其中发生晚期移植物衰竭的患儿一年生存率低于早期急性移植物衰竭的患儿(40% vs. 67%, $P=0.02$),心脏移植术后 ECMO 支持的患儿,有显著的人白细胞抗原敏感化,另外合并先天性心脏病、肺血管阻力和血肌酐水平高,与 ECMO 支持后 12 个月内的死亡率增加相关^[26]。

3.2.2 VAD 在 PGF 治疗中的应用 VAD 辅助成人心脏移植术后 PGF 的效果劣于 ECMO,Takeda K 等人通过比较心脏术后重度 PGF 患者分别行 ECMO 和 VAD 支持后的结局,指出 ECMO 支持患者病死率较 VAD 组低(19% vs. 41%),发生出血和肾功能不全需要透析治疗的几率也低于 VAD 组(29.6% vs. 76.5% 和 11.1% vs. 52.9%),使用 ECMO 的患者移植物功能恢复率和 3 年生存率均较 VAD 组高(89% vs. 59% 和 66% vs. 41%)^[3]。关于儿童心脏移植术后 VAD 辅助在 PGF 治疗中的研究较少,Perri^[27]于 2012 年报道 100 例接受心脏移植的患儿,15 例患儿术后出现 PGF,其中 ECMO 辅助 15 例,后期转为 VAD 辅助 3 例,结果显示通过联合使用 ECMO 和 VAD,延长循环支持期,可帮助心肌恢复或为等待再次移植起桥接作用。

尽管 VAD 目前直接应用于儿童心脏移植后 PGF 的治疗较少,但是 VAD 可作为全人工心脏装置的组成部分,发挥循环支持作用。Ziegler 等^[28]在 2018 年利用现有的儿科机械循环支持技术构建一个完整的人工心脏,成功救治一例心脏移植术后发生严重 PGF 的患儿,该患儿由于发生 PGF 导致心肌坏死和广泛心内血栓形成需行心脏切除术,在无法使用 VAD 行长期循环支持和缺乏婴幼儿全人工心脏置换装置的情况下,由 Gore-Tex 导管、Berlin Heart EXCOR 和 PediMag 泵连接组成的人工心脏装置为患儿提供循环支持,成功桥接过渡到二次心脏移植。

4 ECLS 临床应用局限性

随着 ECLS 在儿童心脏移植围术期中的应用越来越广泛,其相关并发症不可忽视。常见的并发症包括出血(插管部位出血和上消化道出血)、肾功能损伤和中枢神经系统损伤。研究显示,ECMO 与心脏移植术后 15 天由凝血功能改变和肾功能衰竭等

并发症引起的较高死亡率相关^[17]。对于心脏移植术后发生 PGF 行 ECMO 支持, 出血或血栓形成是体重小于 15 kg 患儿的主要死因^[24]。VAD 支持最主要的并发症是神经系统损伤, Almond 等^[29]报道术前行 VAD 支持过渡的患儿术后神经系统损伤的发生率为 33%。其他并发症包括出血、呼吸衰竭。近十年来 VAD 发展迅速, 但目前仍然缺乏安全可靠的小型 VAD, 尤其是适用于年龄较小的婴幼儿和新生儿的 VAD。VAD 长期使用稳定性虽较好, 但价格昂贵, 其使用受到经济条件和医疗水平的限制。此外, 目前关于小儿 VAD 停用的标准不明确, 并且使用时常需切开心尖部, 导致心肌损伤较大。ECLS 在儿童心脏移植围术期起到维持循环的作用, 但无法改变供体不足的根本困境。

5 ECLS 在儿童心脏移植中的前景

目前儿童心脏移植由于供体不足, 患儿等待移植时间较长, 常规药物治疗无效时, ECLS 可帮助终末期心力衰竭患儿维持血液循环, 平稳过渡至接受心脏移植手术, 术后辅助患儿渡过恢复期直至终末器官功能恢复。随着 ECLS 不断发展, 需要研究微型化 VAD, 以满足不同体表面积儿童的治疗。此外, VAD 支持也在向短期循环辅助方向发展, 目前多种短期循环辅助离心泵如 Rataflow 离心泵、CentriMag 血泵, 在短期支持儿童心脏移植围术期的循环稳定和器官保护中发挥重要的作用。

6 总结

综上所述, ECLS 在儿童心脏移植围术期发挥重要的作用, 随着技术的革新, 传统的 ECMO 与新型 VAD 在心脏移植中灵活应用, ECMO 在术前过渡期具有短期循环支持效果, 其远期生存率与 VAD 辅助相比较低。对于治疗儿童心脏移植后 PGF, ECMO 目前仍是最主要的方法。除 ECMO 外, 新型短期循环辅助支持设备也在儿童心脏移植围术期开展使用, 有研究表明其循环稳定性以及术后并发症低于 ECMO^[11], 但由于目前的研究多局限于小样本量回顾性研究, 研究结果可能存在一定的偏移, 有待进一步扩大样本量, 进行前瞻性研究。

参考文献:

[1] Gournay V, Hauet Q. Mechanical circulatory support for infants and small children[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2014, 107(6-7): 398-405.

[2] Rossano JW, Singh TP, Cherikh WS, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for

Heart and Lung Transplantation: Twenty-second pediatric heart transplantation report - 2019; focus theme: donor and recipient size match[J]. J Heart Lung Transplant, 2019, 38(10): 1028-1041.

[3] Takeda K, Li B, Garan AR, et al. Improved outcomes from extracorporeal membrane oxygenation versus ventricular assist device temporary support of primary graft dysfunction in heart transplant[J]. J Heart Lung Transplant, 2017, 36(6): 650-656.

[4] Barbaro RP, Paden ML, Guner YS, et al. Pediatric extracorporeal life support organization registry international report 2016[J]. ASAIO J, 2017, 63(4): 456-463.

[5] Lawson S, Ellis C, Butler K, et al. Neonatal extracorporeal membrane oxygenation devices, techniques and team roles: 2011 survey results of the united states' extracorporeal life support organization centers[J]. J Extra Corpor Technol, 2011, 43(4): 236-244.

[6] Hetzer R, Del Maria Javier MF, Delmo Walter EM. Role of paediatric assist device in bridge to transplant[J]. Ann Cardiothorac Surg, 2018, 7(1): 82-98.

[7] Adachi I, Khan MS, Guzman-Prunedo FA, et al. Evolution and impact of ventricular assist device program on children awaiting heart transplantation[J]. Ann Thorac Surg, 2015, 99(2): 635-640.

[8] Singh N, Raees MA, Zafar F. Donor considerations in pediatric heart transplantation[J]. Transl Pediatr, 2019, 8(4): 284-289.

[9] Chen JM, Richmond ME, Charette K, et al. A decade of pediatric mechanical circulatory support before and after cardiac transplantation[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 143(2): 344-351.

[10] Masarone D, Valente F, Rubino M, et al. Pediatric heart failure: a practical guide to diagnosis and management[J]. Pediatr Neonatol, 2017, 58(4): 303-312.

[11] Yarlagadda VV, Maeda K, Zhang Y, et al. Temporary circulatory support in U.S. children awaiting heart transplantation[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(18): 2250-2260.

[12] Wehman B, Stafford KA, Bittle GJ, et al. Modern outcomes of mechanical circulatory support as a bridge to pediatric heart transplantation[J]. Ann Thorac Surg, 2016, 101(6): 2321-2327.

[13] Merrill ED, Schoeneberg L, Sandesara P, et al. Outcomes after prolonged extracorporeal membrane oxygenation support in children with cardiac disease-Extracorporeal Life Support organization registry study[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 148(2): 582-588.

[14] Hetzer R, Kaufmann F, Delmo Walter EM. Paediatric mechanical circulatory support with Berlin Heart EXCOR: development and outcome of a 23-year experience[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2016, 50(2): 203-210.

[15] Fraser CD Jr, Jaquiss RD, Rosenthal DN, et al. Prospective trial of a pediatric ventricular assist device[J]. N Engl J Med, 2012, 367(6): 532-541.

[16] Weinstein S, Bello R, Pizarro C, et al. The use of the Berlin Heart EXCOR in patients with functional single ventricle[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 147(2): 697-704.

- [17] Caneo LF, Miana LA, Tanamati C, *et al*. Use of short-term circulatory support as a bridge in pediatric heart transplantation[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2015, 104(1): 78-84.
- [18] Dipchand AI, Kirk R, Naftel DC, *et al*. Ventricular assist device support as a bridge to transplantation in pediatric patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(4): 402-415.
- [19] 孟凡, 杨明, 胡仁杰. 儿童心室辅助装置发展现状[J]. *中国医疗设备*, 2016, 31(1): 16-20.
- [20] Kindel SJ, Everitt MD. A contemporary review of paediatric heart transplantation and mechanical circulatory support[J]. *Cardiol Young*, 2016, 26(5): 851-859.
- [21] Simmonds J, Dominguez T, Longman J, *et al*. Predictors and outcome of extracorporeal life support after pediatric heart transplantation[J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(6): 2166-2172.
- [22] Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, *et al*. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33(4): 327-340.
- [23] Mowers KL, Simpson KE, Gazit AZ, *et al*. Moderate-severe primary graft dysfunction after pediatric heart transplantation[J]. *Pediatr Transplant*, 2019, 23(2): e13340.
- [24] Kaushal S, Matthews KL, Garcia X, *et al*. A multicenter study of primary graft failure after infant heart transplantation: impact of extracorporeal membrane oxygenation on outcomes[J]. *Pediatr Transplant*, 2014, 18(1): 72-78.
- [25] Profita EL, Gauvreau K, Rycus P, *et al*. Incidence, predictors, and outcomes after severe primary graft dysfunction in pediatric heart transplant recipients[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2019, 38(6): 601-608.
- [26] Nair AG, Sleeper LA, Smoot LB, *et al*. Extracorporeal Membrane Oxygenation Support After Heart Transplantation in Children—Outcomes of a Single Center Cohort[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2020, 21(4): 332-339.
- [27] Perri G, Hasan A, Cassidy J, *et al*. Mechanical circulatory support after paediatric heart transplantation[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 42(4): 696-701.
- [28] Ziegler LA, Sainathan S, Morell VO, *et al*. Total artificial heart as rescue therapy for primary graft failure in an infant[J]. *Ann Thorac Surg*, 2018, 105(4): e151-e153.
- [29] Almond CS, Morales DL, Blackstone EH, *et al*. Berlin Heart EXCOR pediatric ventricular assist device for bridge to heart transplantation in US children[J]. *Circulation*, 2013, 127(16): 1702-1711.

(收稿日期:2020-06-28)

(修订日期:2020-10-14)

(上接第 182 页)

- [3] Yoshitomi O, Cho S, Hara T, *et al*. Direct protective effects of dexmedetomidine against myocardial ischemia-reperfusion injury in anesthetized pigs[J]. *Shock*, 2012, 38(1): 92-97.
- [4] Zhang J, Wang C, Yu S, *et al*. Sevoflurane postconditioning protects rat hearts against ischemia-reperfusion injury via the activation of PI3K/AKT/mTOR signaling[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 7317.
- [5] Yang L, Xie P, Wu J, *et al*. Sevoflurane postconditioning improves myocardial mitochondrial respiratory function and reduces myocardial ischemia-reperfusion injury by up-regulating HIF-1[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(10): 4415-4424.
- [6] Zhou SZ, Li ZM, Liu XR, *et al*. Bidirectional regulatory effects of Dexmedetomidine on porcine coronary tone in vitro[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 1621-1626.
- [7] Walia C, Gupta R, Kaur M, *et al*. Propofol sparing effect of dexmedetomidine and magnesium sulfate during BIS targeted anesthesia: A prospective, randomized, placebo controlled trial[J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2018, 34(3): 335-340.
- [8] Mikami M, Zhang Y, Kim B, *et al*. Dexmedetomidine's inhibitory effects on acetylcholine release from cholinergic nerves in guinea pig trachea: a mechanism that accounts for its clinical benefit during airway irritation[J]. *BMC Anesthesiol*, 2017, 17(1): 52.
- [9] Aidoni Z, Pourzitaki C, Stamoula E, *et al*. Circulatory effects of dexmedetomidine in early sepsis: a randomised controlled experimental study[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2020, 393(1): 89-97.
- [10] Mikkelsen MLG, Ambrus R, Rasmussen R, *et al*. The effect of dexmedetomidine on cerebral perfusion and oxygenation in healthy piglets with normal and lowered blood pressure anaesthetized with propofol-remifentanyl total intravenous anaesthesia[J]. *Acta Vet Scand*, 2017, 59(1): 27.

(收稿日期:2020-08-15)

(修订日期:2020-10-15)