

· 综述 ·

# 右美托咪定预防全麻苏醒期拔管呛咳的研究进展

王晓静<sup>1</sup>, 吕洁萍<sup>2</sup>

1. 山西医科大学麻醉学系, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第一附属医院麻醉科, 山西 太原 030001

**摘要:**全麻拔管期呛咳可能会导致一系列潜在风险,使患者满意度和舒适度下降。右美托咪定作为高选择性  $\alpha_2$  肾上腺素能受体激动剂,对镇痛、谵妄、术后寒战有明确的治疗效果,在临床麻醉中已经得到较为广泛的应用,但其对呛咳的预防效果仍有待研究。本文就右美托咪定预防呛咳的研究进展进行概述,为临床工作提供参考。

**关键词:**右美托咪定; 全身麻醉; 苏醒期; 拔管; 呛咳

**中图分类号:** R 614.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)11-1583-04

气管插管在全麻手术中起着重要的作用<sup>[1]</sup>,而全麻拔管期呛咳可能会导致一系列的潜在风险,如喉痉挛,血流动力学变化,眼内压增加及颅内压增加等<sup>[2]</sup>。如喉部手术,术后呛咳可能会引起手术部位出血,导致气道梗阻或再次手术<sup>[3]</sup>。右美托咪定作为高选择性  $\alpha_2$  肾上腺素能受体激动剂,具有多种药理特性,在临床麻醉中已得到较为广泛的应用,如对镇痛、谵妄、术后寒战有明确的治疗效果<sup>[4-6]</sup>,但其对呛咳的预防效果仍然有待进一步研究。本文就右美托咪定预防呛咳的机制,用药方式(给药时机、剂量等)等进行综述。

## 1 右美托咪定预防呛咳的机制

呛咳是指咽、喉、气管等因异物刺激产生的保护性咳嗽反射,咳嗽感受器广泛分布于喉、气管、支气管等处的黏膜。机械刺激主要作用于喉及气管等大支气管部位的感受器,而二级支气管以下的部位则对化学刺激较敏感。外来的机械刺激和化学刺激通过刺激气管黏膜上皮的外周神经末梢,然后经迷走神经上传至脑干的特定区域<sup>[7]</sup>,由此构成咳嗽反射的传导通路。全麻苏醒期各种反射逐渐恢复,而气管导管属于异物,很容易因机械性刺激激活咳嗽受体,诱发患者出现呛咳甚至血流动力学剧烈波动,这就是全身麻醉苏醒期拔管呛咳发生率高的主要原因<sup>[8]</sup>。右美托咪定作为新一代  $\alpha_2$  受体激动剂,对  $\alpha_2$  受体具有高度选择性,能发挥镇静、镇痛、抗焦虑、阻滞交感神经等作用,它广泛应用于临床。有研究认为,右美托咪定抑制咳嗽反射弧中的感受器及神经中枢,在降低感受器对气道刺激的敏感性的同时阻碍神经冲动的传输,从而抑制咳嗽反射的完成,有效避免呛咳等不良反应的发生<sup>[9]</sup>。

## 2 右美托咪定的临床应用

**2.1 右美托咪定给药时机** 目前关于右美托咪定给药时机的研究主要包括诱导前单次注射,诱导前给予一定负荷量后术中持续泵注直至手术结束,手术结束前单次注射。李云等<sup>[10]</sup>研究表明,在全凭静脉麻醉时预先静注右美托咪定 0.8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  可产生明显的镇静效应,有效抑制患者的应激反

应,减少麻醉药的用量,且不延长麻醉恢复时间。苗民等<sup>[11]</sup>发现在甲状腺手术术前 15 min 予以右美托咪定 0.5  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  静脉泵注,麻醉诱导后,调整为 0.2  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  持续泵注,在手术结束前 30 min 停用,可减少甲状腺手术患者麻醉期间的血流动力学波动,提高患者的苏醒质量,值得临床推广应用。张孝华等<sup>[12]</sup>研究显示,在手术结束前 30 min 静脉注射右美托咪定 0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  可减少苏醒期恶心呕吐、呛咳等不良反应的发生,维持拔管期血流动力学的平稳,且不影响患者苏醒及拔管时间。Kim 等<sup>[13]</sup>也发现在脑动脉瘤夹闭术中手术结束前 10 min,静脉注射右美托咪定 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,5 min 内注射完,术中持续泵注瑞芬太尼(1.5 ng/ml),可以有效抑制呛咳,且不影响呼吸,血流动力学更稳定。分析其原因为右美托咪定为特异性  $\alpha_2$  肾上腺素受体激动剂,与患者体内受体结合后,能够阻碍神经元放电,抑制呛咳反射神经,降低患者的气道敏感度,进而起到降低术后呛咳发生率的效果。崔旭蕾等<sup>[14]</sup>对瑞芬太尼靶控输注和手术结束前单次注射 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  右美托咪定进行比较,发现单次注射右美托咪定并不能有效抑制拔管期呛咳,这与之前研究不符合<sup>[15]</sup>,分析原因可能是右美托咪定抑制呛咳与其镇静作用有关,在镇静状态下可降低气道敏感性。

**2.2 右美托咪定的使用剂量** 关于右美托咪定剂量的研究,较多关注单次静脉注射的剂量,包括麻醉诱导前后及手术结束前。王忠义等<sup>[16]</sup>研究在麻醉诱导前 15 min 单次给予 0.3、0.5、1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  的右美托咪定,结果显示 0.5、1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  均能够有效抑制拔管期的血流动力学反应,提高苏醒质量,但 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量组的苏醒质量更高,且不影响苏醒时间。是因为右美托咪定能作用于脑和脊髓的  $\alpha_2$  肾上腺素受体,抑制神经元放电,降低突触后膜的兴奋性,产生一系列镇静、镇痛、催眠、抗焦虑等作用。由于单次剂量静注时药代动力学近似遵循二房室线性消除模型,其分布半衰期约为 6 min,消除半衰期约 2 h,时量相关半衰期随输注时间增加显著延长<sup>[17]</sup>,因此在手术结束前 30 min 内不宜频繁增加输注剂量,以免镇静过度。赵晓春等<sup>[18]</sup>发现在麻醉诱导后 30 min 泵入 0.4、0.8  $\mu\text{g}/\text{kg}$

右美托咪定,结果表明,0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量不影响患者的苏醒时间及拔管时间,而0.8  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的右美托咪定使上述时间延长。且0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量即可使苏醒期心率和血压更平稳,降低呛咳反应和恶心呕吐发生率。Ouad 等<sup>[19]</sup>在一项前瞻性研究中发现,在手术结束前10 min内给予右美托咪定1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 能有效提高拔管期苏醒质量,减少呛咳、躁动、高血压、心动过速及寒战的发生,而0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 抑制呛咳的效果不明显,这两种剂量均不会造成拔管延迟。王怡鸾等<sup>[20]</sup>在研究不同剂量右美托咪定用于高血压患者全麻恢复期安静拔管的可行性时,在手术结束前半小时泵入右美托咪定的4个剂量组为0.4、0.6、0.8、1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,发现在Narcotrend监测下4个剂量组均使患者平稳舒适度过拔管期,但0.8、1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定剂量过大,延长患者苏醒时间。Khan 等<sup>[21]</sup>在对外伤性颅脑损伤患者进行气管切口换管时,在手术前分别泵注右美托咪定0.5、1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,结果显示,0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定即可有效抑制呛咳,使换管过程更平稳,而1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 会造成低血压和心动过缓。综上,右美托咪定单次静脉注射的剂量最适为0.4~0.6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

2.3 联合用药 右美托咪定主要与镇静药物、镇痛药物、局麻药合用,可以减少呛咳、恶心呕吐,使拔管期更平稳。

2.3.1 右美托咪定联合镇静药物 虽然右美托咪定具有镇静作用,但有研究表明其与吸入性麻醉药七氟烷联合用药时,不仅不会延长苏醒时间和拔管时间,还可以维持拔管期血流动力学的平稳,减少术后认知功能障碍的发生<sup>[22]</sup>。

张丽华等<sup>[23]</sup>对全麻腹腔镜下胆囊切除术的患者进行研究,在麻醉诱导前给予右美托咪定1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,与咪达唑仑相比,更能减轻气管插管拔管期间心血管应激反应,安全性高。有研究发现咪达唑仑可能会降低呼吸容量和呼吸频率,甚至出现呼吸抑制<sup>[24]</sup>。而研究表明,用右美托咪定后虽然明显有镇静、镇痛与抗焦虑等作用,但呼吸频率、血氧饱和度等指标均可保持在正常范围内,也未见呼吸抑制等<sup>[25]</sup>。

2.3.2 右美托咪定联合镇痛药物 刘若海等<sup>[26]</sup>研究表明,在甲状腺切除术中在切开肌层时予右美托咪定0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后以0.01  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉泵注,腺体切除后将瑞芬太尼降至1.5  $\text{ng}/\text{ml}$ 静脉注射,二者持续泵注至拔管时,可以使患者处于适度安静状态,又不影响呼吸道的防御反射。

孙岩等<sup>[27]</sup>发现在功能性鼻内镜鼻窦手术中诱导前15 min予右美托咪定0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,泵注结束前5 min静脉注射地佐辛5 mg,术中以右美托咪定0.2  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持,至手术结束前30 min停止泵注,可以有效预防呛咳发生,诱导插管及拔管时血流动力学变化更平稳,苏醒期躁动减少,患者满意度增加。地佐辛和右美托咪定联合应用较单独用药效果更佳,可能与其充分镇静镇痛,减少躁动诱发因素,更好地消除中枢敏化有关。地佐辛与右美托咪定联合应用,镇痛作用增加,而镇静作用不叠加,两种药物联合使用能在不影响呼吸的基础上达到最理想的镇痛效果<sup>[28]</sup>。虽然地佐辛会增加术后恶心呕吐的发生率,但二者合用,右美托咪定能够高选择性得与 $\alpha_2$ 受体结合,抑制恶心呕吐,提高患者的舒适度、满意度<sup>[29]</sup>。

裴福刚等<sup>[30]</sup>研究表明手术结束前10 min微量输液泵静

脉注射右美托咪定联合盐酸羟考酮可减轻老年胃肠手术患者的拔管应激反应,减少苏醒期躁动,提高苏醒质量。盐酸羟考酮为新型阿片类药物,起效迅速,且作用时间持久,半衰期为3.5~4.0 h,镇痛无封顶效应<sup>[31]</sup>。因其具有 $\kappa$ 受体激动作用,对胃肠手术所致内脏疼痛的镇痛效果优于单纯 $\mu$ 受体激动剂如舒芬太尼<sup>[32]</sup>。术前10 min单用盐酸羟考酮镇痛患者的苏醒期躁动发生率较高,且呛咳评分与躁动评分均高于观察组,表明右美托咪定联合盐酸羟考酮的镇痛、镇静效果优于单用盐酸羟考酮,可提高全身麻醉苏醒期质量<sup>[33]</sup>。综上右美托咪定具有镇痛作用,可以减轻气管插管拔管及术中的应激反应。但右美托咪定的镇痛效果相对不足,因此,联合应用镇痛药物可起到相互协同、相互补充的作用,共同发挥强效镇痛、镇静作用,维持手术过程的血流动力学稳定。

曲马多是作为中枢性镇痛药,可以通过与 $\mu$ 受体结合、增强单胺系统作用的双重机制发挥镇痛作用,且可以减轻应激反应<sup>[34-35]</sup>。王路平等<sup>[36]</sup>发现在麻醉诱导前给予曲马多超前镇痛联合术中持续泵注右美托咪定0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至手术结束,可以有效减轻术后疼痛和应激反应。

2.3.3 右美托咪定联合局麻药 李轶等<sup>[37]</sup>发现小儿在全麻时诱导后泵注1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 联合气管导管末端1/3涂抹利多卡因乳膏,比单用右美托咪定更能有效减轻拔管期呛咳,减少术后躁动等相关并发症,且利多卡因只与黏膜接触产生表面麻醉作用,对吞咽反射无影响。

2.4 右美托咪定用药方式 目前右美托咪定抑制呛咳的研究中给药方式主要有静脉注射、滴鼻及气管内给药。易汀宜<sup>[38]</sup>对前列腺电切术患者手术结束前20 min经鼻腔给予右美托咪定0.8  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 能显著抑制全身麻醉拔管期的应激反应,同时不影响术后恢复。黄卓梅等<sup>[39]</sup>研究发现右美托咪定静脉注射0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 与气管内2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 相比,两者均能起到平稳度过全麻苏醒期的作用,且气管内注射也不会导致严重的心动过缓和血压波动,这可能与气管分支结构和分泌物等对右美托咪定的药物弥散、吸收速度和总量均有影响有关。

### 3 其他

与呛咳有关的因素有性别、吸烟、麻醉方式等<sup>[40]</sup>。有研究表明女性体内存在的 $\mu$ 型阿片受体有较高的可用性,阿片类药物能够更好地与其结合发挥抑制呛咳反射的作用。Zubieta 等<sup>[41]</sup>研究示吸烟者全麻拔管期间呛咳的发生率为50%,而非吸烟者为17%,说明吸烟能增加全身麻醉拔管呛咳的发生率。有研究表明,经七氟烷吸入麻醉的患者较丙泊酚麻醉的患者全麻拔管期呛咳的发生率更高<sup>[42]</sup>。这可能是因为拔管时七氟烷的残余浓度低,而同样条件下,丙泊酚组在拔管时具有更深的残余麻醉效应,且瑞芬太尼的残余浓度高。目前关于右美托咪定预防呛咳的研究,较少研究其与呛咳有关因素的相关性。虽然有较多关于妇科腹腔镜手术的研究,但未对性别、是否吸烟等做进一步分析。

### 4 小结

综上所述,全麻时应用右美托咪定能有效预防严重呛咳

的发生,其机制可能是它能抑制咳嗽反射神经或其镇静作用能降低气道敏感性。虽然它可能会造成心率下降、苏醒延迟,但只要合理用药(剂量及时机),仍然能发挥其优势。目前的研究对右美托咪定的临床效果已有了确切认识,但对小儿、老人、特殊疾病的病人的呛咳效果仍然有待探索,以使不同的病人都能平稳的度过苏醒期,达到舒适化医疗的要求。

## 参考文献

- [1] Kothari D, Tandon N, Singh M, et al. Attenuation of circulatory and airway responses to endotracheal extubation in craniotomies for intracerebral space occupying lesions: dexmedetomidine versus lignocaine[J]. *Anesth Essays Res*, 2014, 8(1): 78-82.
- [2] Soh S, Park WK, Kang SW, et al. Sex differences in remifentanyl requirements for preventing cough during anesthetic emergence[J]. *Yonsei Med J*, 2014, 55(3): 807-814.
- [3] 范雪梅, 王平, 叶京英, 等. 右美托咪定和瑞芬太尼用于显微手术后拔管反应的观察[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2014, 21(4): 213-215.
- [4] Urushidani S, Kuriyama A. Dexmedetomidine versus midazolam for gastrointestinal endoscopy[J]. *Dig Endosc*, 2015, 27(4): 532-533.
- [5] 吴新民, 薛张纲, 马虹, 等. 右美托咪定临床应用专家共识(2018)[J]. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(8): 820-823.
- [6] Reardon DP, Anger KE, Adams CD, et al. Role of dexmedetomidine in adults in the intensive care unit: an update[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2013, 70(9): 767-777.
- [7] Lee JH, Choi SH, Choi YS, et al. Does the type of anesthetic agent affect remifentanyl effect-site concentration for preventing endotracheal tube-induced cough during anesthetic emergence? Comparison of propofol, sevoflurane, and desflurane[J]. *J Clin Anesth*, 2014, 26(6): 466-474.
- [8] Reynolds SM, MacKenzie AJ, Spina D, et al. The pharmacology of cough[J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2004, 25(11): 569.
- [9] Shehabi Y, Nakae H, Hammond N, et al. The effect of dexmedetomidine on agitation during weaning of mechanical ventilation in critically ill patients[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2010, 38(1): 82-90.
- [10] 李云, 张野, 左友梅, 等. 右美托咪定对瑞芬太尼复合丙泊酚靶控输注全麻的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28(5): 454-456.
- [11] 苗民, 刘伟, 刘尚荣, 等. 右美托咪定对甲状腺手术患者血流动力学和苏醒质量的影响[J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(12): 52.
- [12] 张孝华, 李喜荣. 静脉注射右美托咪定对甲状腺手术患者全麻苏醒的影响研究[J]. *中国医学创新*, 2018, 15(1): 22-26.
- [13] Kim H, Min KT, Lee JR, et al. Comparison of dexmedetomidine and remifentanyl on airway reflex and hemodynamic changes during recovery after craniotomy[J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(4): 980-986.
- [14] 崔旭蕾, 马满娇, 胡艳君, 等. 瑞芬太尼与右美托咪定用于预防全麻苏醒期呛咳反射及血流动力学波动的比较[J]. *基础医学与临床*, 2015, 35(6): 812-816.
- [15] Guler G, Akin A, Tosun Z, et al. Single-dose dexmedetomidine attenuates airway and circulatory reflexes during extubation[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005, 49(8): 1088-1091.
- [16] 王忠义, 陈金辉, 张同军, 等. 不同负荷剂量右美托咪定对腹腔镜胆囊切除术患者苏醒质量的影响[J]. *河北医药*, 2018, 40(14): 2147-2150.
- [17] Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine[J]. *Drugs*, 2000, 59(2): 263-268.
- [18] 赵晓春, 佟冬怡, 龙波, 等. 不同剂量右美托咪定对甲状腺手术全麻患者苏醒质量的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26(4): 239-243.
- [19] Aouad MT, Zeeni C, Al Nawwar R, et al. Dexmedetomidine for improved quality of emergence from general anesthesia: a dose-finding study[J]. *Anesth Analg*, 2017 Dec 29. [Epub ahead of print]
- [20] 王怡鸾, 陈丽琼, 吴斌, 等. 不同剂量右美托咪定用于高血压患者全麻恢复期安静拔管的可行性[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(38): 3129-3132.
- [21] Khan AA, Kumar N, Singh Y, et al. To compare the effect of two different doses of dexmedetomidine on the attenuation of airway and pressor response during tracheostomy tube change in traumatic brain injury patients[J]. *Anesth Essays Res*, 2017, 11(4): 964-968.
- [22] 贺娜, 于建设. 右美托咪定复合七氟醚对老年病人开腹手术术后认知功能的影响[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2019(1): 27-31.
- [23] 张丽华, 仲小春, 梅晓霞. 对比右美托咪定、咪达唑仑影响腹腔镜胆囊切除术全麻患者气管插管拔管期心血管应激反应的效果[J]. *北方药学*, 2018, 15(9): 42-43.
- [24] 芦相玉, 王宏涛, 王世端, 等. 比较右美托咪定、丙泊酚、咪达唑仑辅助硬膜外麻醉镇静的效果[J]. *中国新药与临床杂志*, 2011, 30(11): 873-877.
- [25] 崔超, 刘桂秀, 赵玉杰, 等. 右美托咪定复合瑞芬太尼在腹腔镜胆囊切除术中的应用[J]. *解放军医药杂志*, 2016, 28(9): 104.
- [26] 刘若海, 韩园, 刘启星, 等. 右美托咪定复合瑞芬太尼对全麻气管拔管反应的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2015, 20(7): 788-792.
- [27] 孙岩, 林欣. 地佐辛联合小剂量右美托咪定辅助全身麻醉用于鼻内镜手术的临床观察[J]. *广东医学*, 2018, 39(1): 34-36.
- [28] 刘兴慧, 李娟. 不同剂量地佐辛复合右美托咪定的镇痛及镇静效果的比较[J]. *安徽医药*, 2015, 19(6): 1047-1050.
- [29] Cottingham C, Wang Q. A2 adrenergic receptor dysregulation in depressive disorders: implications for the neurobiology of depression and antidepressant therapy[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012, 36(10): 2214-2225.
- [30] 裴福刚, 韩金华, 刘英歌, 等. 右美托咪定联合羟考酮对老年胃肠手术患者全身麻醉苏醒期躁动及应激反应的影响[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2018, 18(7): 915-917.
- [31] 李智云, 黄涛, 陈海涛, 等. 右美托咪定和羟考酮对全身麻醉手术患者苏醒期的影响[J]. *江苏医药*, 2017, 43(1): 42-44.
- [32] 周圣. 盐酸羟考酮联合右美托咪定对胃肠手术老年患者麻醉苏醒期的影响[J]. *中国处方药*, 2016, 14(11): 60-61.
- [33] 赵伟新, 刘静, 宋慧娟, 等. 盐酸右美托咪定对老年患者全麻苏醒期拔管应激反应的影响[J]. *中国药房*, 2016, 27(20): 2807.
- [34] Aschenbrenner DS. Codeine and tramadol contraindicated for pediatric use[J]. *Am J Nurs*, 2017, 117(8): 23.
- [35] 朱爱兵, 沈明坤, 徐志勇, 等. 昂丹司琼预防剖宫产术后曲马多持续镇痛所致的恶心呕吐[J]. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28(11): 1079-1081.

ARTA 衍生物,成为新的研究方向。

#### 4 总结与展望

Pin1 通过多种信号转导途径,调节自身免疫性疾病的发生及发展,可为进一步探索自身免疫性疾病的发病机制提供依据,而随着 Pin1 小分子抑制剂的进一步研究,有望出现更具针对性、特异性的药物应用于临床,有益于自身免疫性疾病的新的靶向治疗。

#### 参考文献

[1] Lu KP, Hanes SD, Hunter T. A human peptidyl-prolyl isomerase essential for regulation of mitosis[J]. *Nature*, 1996, 380(6574):544.

[2] Meng X, Ching-Mei CC, Chit C, et al. Overexpression of PIN1 enhances cancer growth and aggressiveness with cyclin D1 induction in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6):e0156833.

[3] Chen Y, Wu YR, Yang HY, et al. Prolyl isomerase Pin1: a promoter of cancer and a target for therapy[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(9):883.

[4] Suizu F, Ryo A, Wulf G, et al. Pin1 regulates centrosome duplication, and its overexpression induces centrosome amplification, chromosome instability, and oncogenesis[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(4):1463-1479.

[5] Marzia B, Melania M. Pin1 modulation in physiological status and neurodegeneration. Any contribution to the pathogenesis of type 3 diabetes? [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8):2319.

[6] Lingyan X, Zhiyun R, Chow FE, et al. Pathological role of peptidyl-prolyl isomerase pin1 in the disruption of synaptic plasticity in alzheimer's disease[J]. *Neural Plasticity*, 2017, 2017:1-12.

[7] Tai H, Serrano-Pozo A, Hashimoto T, et al. The synaptic accumulation of hyperphosphorylated tau oligomers in alzheimer disease is associated with dysfunction of the ubiquitin-proteasome system[J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(4):1426-1435.

[8] O'Neal MA, Stallings NR, Malter JS. Alzheimer's disease, dendritic spines, and calcineurin inhibitors: a new approach? [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2018, 9(6):1233-1234.

[9] Wu KJ, Zhong HJ, Yang G. et al. A small molecule Pin1 inhibitor blocking NF- $\kappa$ B signaling in prostate cancer cells[J]. *Chem Asian J*, 2018, 13(3):275-279.

[10] Shinoda K, Kuboki S, Shimizu H, et al. Pin1 facilitates NF- $\kappa$ B activation and promotes tumour progression in human hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(9):1323-1331.

[11] Liu M, Yu P, Jiang H, et al. The essential role of Pin1 via NF- $\kappa$ B signaling in vascular inflammation and atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup>mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3):E644.

[12] Shaulian E, Karin M. AP-1 as a regulator of cell life and death[J]. *Nat Cell Biol*, 2002, 4(5):E131-E136.

[13] Kwissa M, Nakaya HI, Oluoch H, et al. Distinct TLR adjuvants differentially stimulate systemic and local innate immune responses in non-human Primates[J]. *Blood*, 2012, 119(9):2044-2055.

[14] Tun-Kyi A, Finn G, Greenwood A, et al. Essential role for the prolyl isomerase Pin1 in Toll-like receptor signaling and type I interferon-mediated immunity[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(8):733-741.

[15] Wei S, Yoshida N, Finn G, et al. Pin1-targeted therapy for systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(10):2503-2513.

[16] Cho YA, Jue SS, Bae WJ, et al. Pin1 inhibition suppresses osteoclast differentiation and inflammatory responses[J]. *J Dent Res*, 2015, 94(2):371-380.

[17] Stephane E, Braun RK, Zhong-Jian S, et al. Pin1 modulates the type I immune response[J]. *PLoS One*, 2007, 2(2):e226.

[18] Seok RY, Won KJ, Surim P, et al. Toll-like receptor-7 (TLR7) signaling promotes non-alcoholic steatohepatitis by inhibiting regulatory T cells in mice[J]. *Am J Pathol*, 2018, 188(11):2574-2588.

[19] Costantino S, Paneni F, Lüscher TF, et al. Pin1 inhibitor Juglone prevents diabetic vascular dysfunction[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 203:702.

[20] Rouzer CA, Marnett LJ. Green tea gets molecular[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(9):1343-1345.

[21] Yang D, Luo W, Wang J, et al. A novel controlled release formulation of the Pin1 inhibitor ATRA to improve liver cancer therapy by simultaneously blocking multiple cancer pathways[J]. *J Control Release*, 2018, 269:405-422.

[22] Wei S, Kozono S, Kats L, et al. Active Pin1 is a key target of all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia and breast cancer[J]. *Nat Med*, 2015, 21(5):457-466.

[23] 李倩, 高惠英, 李小峰. 维甲酸对调节性 T 细胞和辅助性 T17 细胞免疫调节的研究进展[J]. *中华风湿病学杂志*, 2017, 21(12):855-858.

收稿日期:2019-02-15 修回日期:2019-03-11 编辑:石嘉莹

(上接第 1585 页)

[36] 王路平, 王虎山, 李淑娟, 等. 曲马多联合右美托咪定超前镇痛对老年口腔颌面外科手术患者应激反应与 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(17):4182-4183.

[37] 李轶, 许琳涓, 王迎斌, 等. 右美托咪啶复合复方利多卡因乳膏对小儿扁桃体切除术拔管反应的影响[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(32):2510-2515.

[38] 易汀宜. 右美托咪啶经鼻给药对老年患者全麻围拔管期的影响[J]. *海峡药学*, 2018, 30(11):91-93.

[39] 黄卓梅, 汪飞, 高晓枫, 等. 右美托咪啶气管内给药对妇科腹腔镜手术患者全麻苏醒期的影响[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2018, 39(1):113-118.

[40] 吴茄茄, 岳子勇. 全身麻醉拔管呛咳的研究进展[J]. *医学综述*, 2018, 24(1):150-154.

[41] Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, et al. Mu-opioid receptor-mediated antinociceptive responses differ in men and women[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(12):5100-5107.

[42] Hans P, Marechal H, Bonhomme V. Effect of propofol and sevoflurane on coughing in smokers and non-smokers awakening from general anaesthesia at the end of a cervical spine surgery[J]. *Br J Anaesth*, 2008, 101(5):731-737.

收稿日期:2019-03-04 编辑:王国品