

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.06.045

右美托咪定的临床麻醉应用进展*

赵丽佳 岳子勇[△] 公维东 胡丽娟 于永婧

(哈尔滨医科大学附属第二医院麻醉科 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要:右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)是高选择性 α_2 -肾上腺素受体激动剂,具有镇静、镇痛、抑制交感神经活性、无呼吸抑制等药理性质。多项研究证实:围术期或ICUs住院期间给予患者右美托咪定,可以增加患者机械通气耐受力,减少机械通气时间,改善患者病情恢复,减少呼吸抑制,稳定血流动力学,减少麻醉剂用量及降低麻醉剂不良反应发生率,抑制应激反应,保护肺脏、神经功能、心脏功能,降低谵妄发生率,抗寒颤等作用特点。虽然右美托咪定存在心动过缓及低血压等不良反应,故应控制给药速度、剂量,合理用药在以便循环波动可控范围内。目前,右美托咪定可用于重症监护病房(ICUs)、全身麻醉、区域麻醉、小儿麻醉、日间手术及无痛检查等辅助用药。本文主要对右美托咪定的临床麻醉应用做以下介绍。

关键词:右美托咪定; α_2 -肾上腺素受体;麻醉;镇静

中图分类号:R614 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)06-1178-04

Advance In Clinical Use Of Dexmedetomidine In Anesthesiology*

ZHAO Li-jia, YUE Zi-yong[△], GONG Wei-dong, HU Li-juan, YU Yong-jing

(Department of Arestheasia, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150086, China)

ABSTRACT: Dexmedetomidine (Dex) is a highly selective α_2 -adrenoreceptor agonist. Dexmedetomidine provides sedation, analgesia, sympatholysis, non-respiratory depression and other beneficial pharmacological properties. Increasing tolerance of mechanical ventilation, reducing duration of mechanical ventilation, improving patients recovery, reducing respiratory depression, stabilizing hemodynamics, reducing demands of sedatives and incidence of adverse reactions, inhibiting stress reaction, protecting lung, neurological function and cardiac function, reducing delirium, anti-shivering was proved in many studies of dexmedetomidine given during perioperative period and ICUs stay. Although bradycardia and hypotension can be observed in patients given dexmedetomidine, adverse reactions can be controlled when dexmedetomidine is dominated with optimal dose and rate. Recently, dexmedetomidine can be used in the intensive care units (ICUs), general anesthesia, regional anesthesia, pediatric anesthesia, out-patient surgery and noninvasive technique. This review aims to present and discuss clinical use of dexmedetomidine.

Key words: Dexmedetomidine; α_2 -adrenoreceptor agonist; anesthesia; sedation

Chinese Library Classification(CLC): R614 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2015)06-1178-04

右美托咪定(dexmedetomidine, Dex),是高选择性 α_2 -肾上腺素受体激动剂。其通过作用于脑和脊髓的 α_2AR ,抑制神经元放电,产生镇静、镇痛、抑制交感神经活性,同时还具有止涎、抗寒战和利尿作用^[1]。其分布半衰期为 6 min,消除半衰期约 2 h,但持续输注半衰期($t_{1/2CS}$)可能随输注时间增加显著延长,若持续输注 8 h, $t_{1/2CS}$ 可达 250 min 之久。而美国 FDA 及中国 SFDA 已批准将其用于重症监护病房(ICU)、非气管插管患者手术及其他操作、全身麻醉气管插管的镇静^[2,3]。但是由于其独特的药理特性,Dex 亦被用于“规定之外”。目前右美托咪定已在国内上市,其在临床中的应用研究范围也将扩大。

1 右美托咪定给药方式

给药时间 Dex 可以在术前、术中、术后应用,也可以作为多模式镇痛用药使用,相应的起到镇静、抗焦虑、镇痛、抗交感

作用,减少术中麻醉剂的用量、维持血流动力学稳定、减少氧耗、减少应激反应、延长麻醉时效,一定的组织功能保护等作用。

给药途径 Dex 可以经皮、口服、含服、鼻滴注、肌肉注射、静脉、鞘内注射等方式给药。国外有研究^[4]显示,Dex 含服或经鼻给药的生物利用度高,含服吸收率高达 82%。但目前国内临床上常采用静脉给药方式,其他方式给药的药效学有待进一步研究。

2 ICU 患者的应用

ICU 患者镇静通常给予负荷剂量 1 $\mu g/kg$, 10 min 以上推注完成,根据患者的反应,维持量控制在 0.2~0.7 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ 范围内。把其他镇静剂换成 Dex 时,不需负荷剂量,仅需逐渐增加维持剂量至适当镇静即可。FDA 推荐 Dex 用于机械通气患者

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30772085)

作者简介:赵丽佳(1986-),女,硕士研究生,电话:15124572330, E-mail:mzhaolijia@126.com

[△] 通讯作者:岳子勇,硕士生导师, E-mail:yueziyong@126.com

(收稿日期:2014-05-09 接受日期:2014-05-31)

的最初 24 h 镇静。国内 Dex 的持续输注一般不超过 72 h。国外有研究^[9]显示, 375 例患者使用呼吸机均超过 72 h, Dex 组与咪达唑仑组达目标 RASS 值时间、ICU 住院时间并无明显差异, Dex 组的拔管时间更短, 相同镇静程度下, Dex 组谵妄、心动过速、高血压发生率低, 但心动过缓是显著并发症。Dex 的持续输注半衰期随输注时间增加而延长, ICU 患者住院时间一般较长, 故长期、大剂量的安全性有待进一步研究。

Dex 可达到与咪达唑仑、丙泊酚相似的镇静程度, 但咪达唑仑、丙泊酚使用不当或过量会出现呼吸抑制且, 而 Dex 较少出现呼吸抑制。虽然 Dex 有一定镇痛作用, 但其镇痛作用并不是剂量依赖性, 而在一定剂量时即可达明显的封顶效应。Dex 全身用药达重度镇静时, 对电、热刺激缺少止痛效果^[9], 亦可以说明 Dex 的镇痛作用有限, 必要时需要与阿片类等镇痛药联合使用才能起到良好的镇痛效果, 同时减少阿片类用量, 降低呼吸抑制、药物依赖、谵妄、支气管痉挛等不良反应发生率。Dex 能产生 " 可唤醒 " 的镇静作用, 有利于患者被唤醒并能听从指令完成相应操作。机械通气患者在撤机时, 常发生躁动、循环波动等不良反应, 而 Dex 可以改善上述情况, 使患者平稳顺利撤机并拔管^[7]。ICU 患者可因脑外伤、镇静镇痛药的长期、大剂量使用等原因出现谵妄, 而谵妄可能导致病死率升高及认知功能障碍等并发症, 尤其对老年、儿童患者影响更甚。适当的镇静、镇痛治疗和保证患者的自然睡眠规律可以预防谵妄的发生, 但大部分镇静镇痛药可能诱发谵妄或延长谵妄持续时间。而 Dex 具有 " 拟自然非动眼睡眠 " 功能, 同时合用可以减少苯二氮卓类、丙泊酚、阿片类等药物用量, 这可能是 Dex 降低术后谵妄发生率的原因之一。有研究^[5,8]表明应用 Dex 的患者术后谵妄发生率低于应用吗啡 (8.6% vs 15%) 或咪达唑仑 (54% vs 76.6%) 的患者。因此, Dex 应用于 ICU 患者不但可以起到镇静镇痛作用, 还可能减少机械通气时间、ICU 住院时间、减少阿片类使用、减少术后谵妄发生率等优点, 无疑对患者的病情恢复及预后、减少药物成瘾、减少昂贵的住院费用等方面起到良好的效果。

3 全麻手术中的应用

由于 Dex 独特的药理作用, 几乎可以应用于所有种类的全身麻醉手术中。麻醉诱导前可以给予负荷剂量 $0.5 \sim 1.0 \mu\text{g/kg}$, 静注时间至少 10 min; 麻醉维持剂量 $0.2 \sim 0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 根据患者的生命体征变化, 调整 Dex、吸入麻醉剂、丙泊酚、阿片类药物的用量, 维持适当麻醉深度; 手术结束前 15~30 min 静脉泵注 Dex $0.3 \sim 0.8 \mu\text{g/kg}$ ($> 10\text{min}$), 可减轻苏醒期拔管时的血流动力学变化。

气管插管、手术操作、气管拔管等操作对患者有强烈的刺激, 可以引起剧烈的血流动力学变化, 这对老年人、心脏病、高血压等特殊患者尤其危险。Dex 通过激动中枢和外周的 α_2 -肾上腺素能受体, 抑制血中肾上腺素、去甲肾上腺素的升高, 起到抗交感神经活性和增加迷走神经作用, 能有效稳定围术期血流动力学变化。术前或术中应用 Dex 可以起到一定的镇静镇痛、维持血流动力学稳定等作用。特别是术前应用, 还可以改善患者的焦虑情况。有研究^[9]表明, 麻醉诱导前, 肌肉注射 Dex $2.5 \mu\text{g/kg}$, 可以稳定围术期血流动力学, 且降低氧耗、二氧化碳

的产生和能量的消耗。对于一些困难插管患者, 往往需要采用清醒或一定剂量吸入麻醉剂进行气管插管。清醒气管插管从心理和生理上对患者产生强烈刺激, 吸入麻醉剂麻醉也存在镇静镇痛不良现象, 不像全麻诱导那样有充足的镇静、镇痛、肌肉松弛条件, 患者容易出现呛咳、呕吐、血流动力学变化剧烈等不良反应。Dex 能够提供适当镇静、镇痛作用, 同时其抗交感作用可维持气管插管期血流动力学, 且无呼吸抑制、减少吸入麻醉剂用量, 可使患者在更少甚至没有痛苦条件下完成清醒气管插管, 增加患者气管插管的安全性和舒适性。陈永学^[10]等人发现, Dex 用于患者清醒经鼻盲探气管插管具有满意的镇静作用且减少不良反应的发生。在药效动力学上 Dex 与丙泊酚、阿片类、吸入性麻醉剂等协同作用。手术维持期使用 Dex 可以减少麻醉剂的用量, 同时降低术后躁动、寒颤、恶心呕吐等发生率。全麻患者苏醒拔管期, 会出现躁动、循环波动、呛咳等不良反应, 可使患者出现颅内压升高、眼内压升高、心率加快等现象, 这对于神经外科手术患者、心脏病患者等产生危险影响。应用 Dex 可以很好的使患者平稳度过苏醒拔管期, 增加麻醉质量。顾美蓉^[11]等人在全麻腹外科手术患者术前 5 min 单次静注 Dex $0.5 \mu\text{g/kg}$ 和生理盐水对照组的比较研究中发现, Dex 不会延长苏醒和拔管时间, 同时能维持血流动力学稳定, 降低拔管期咳嗽的发生率。

近年来, 多项研究表明, Dex 可以通过抑制炎症因子释放、降低血浆儿茶酚胺浓度、抗凋亡等作用起到肺脏保护、神经功能保护、心脏功能保护^[12-14]等脏器保护作用, 但其确切作用机制有待进一步探索。

4 区域麻醉中应用

单纯区域麻醉可以达到良好的镇痛, 再配以镇静药, 可以改善患者焦虑情况, 使患者安心度过手术。临床上广泛应用丙泊酚、咪达唑仑、" 咪芬合剂 " 等进行镇静。但是这些药物均可能产生呼吸抑制, 增加患者麻醉风险。Dex 在镇静剂量下, 通过模拟脑内可以引发并维持自然非动眼睡眠区域的活性, 产生类似于正常睡眠的 " 可唤醒 " 的镇静状态, 且无呼吸抑制, 增加了麻醉安全性, 故在区域麻醉中的作用突出。研究^[15]表明, 健康志愿者 Dex 靶控输注浓度 8ng/ml (为静脉剂量的 5~10 倍) 时, 仍能维持呼吸驱动力。Dex 可以通过静脉注射、与局麻药混合、注入关节腔等方式应用辅助区域麻醉。Dex 可以延长局麻药的麻醉作用时间、明显延长首次使用镇痛药时间、减少镇痛药的需求^[16,17]。椎管内麻醉患者寒颤发生率可高达 60%。寒颤可以引血压升高、心率加快、氧耗增加、眼内压、颅内压升高等不良反应, 对于老年人、心血管疾病、白内障等特殊患者可能造成不良并发症。而 Dex 能够降低寒颤发生率, 降低寒颤阈值^[18,19]。因此 Dex 应用于硬膜外、腰硬联合、颈丛、臂丛麻醉均可以达到良好镇静镇痛作用^[20,21]。但对于椎管阻滞过高或过广的患者, 需要防治低血压、心动过缓。目前, 临床一般多采用静脉给药镇静, 虽然国内外均有进行关于 Dex 与局麻药混合用于臂丛、颈丛、腰麻等区域麻醉并起到良好镇静镇痛效果的研究, 但此种方法长期安全性有待进一步研究。

5 日间手术及无痛检查应用

日间手术或无痛检查要求充足的镇静镇痛、保持患者自主呼吸、苏醒快、术后镇痛充分、副作用小、患者可以早期出院等特点。传统的丙泊酚、咪达唑仑、阿片类等可因患者个体差异造成患者耐受程度不同而可能引起呼吸抑制。Dex 单独应用或配伍丙泊酚、咪达唑仑、阿片类等镇静镇痛药,可以减少配伍药物的用量、降低呼吸抑制发生率、达到满意镇静镇痛程度、稳定血流动力学、延长镇痛时间,减少术后镇痛药的用量,降低寒颤、恶心呕吐等不良反应发生率。有研究^[22]表明,Dex 用于老年人无痛纤支镜检查,给予负荷剂量 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$,维持剂量 $0.6\sim 0.4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 进行麻醉,对呼吸循环影响小,减少丙泊酚用量,缩短苏醒时间。Kose^[23] 等人对 60 例经尿道检查患者对比研究 Dex 复合氯胺酮与复合咪达唑仑组的麻醉效果比较发现,两组均达到满意镇静效果,但是 Dex 复合氯胺酮组提供更好的镇痛作用,能维持血流动力学稳定,较少的恶心呕吐发生率。对于极短时间的日间手术或无痛检查,可以采用提前肌肉注射、含服、滴鼻、经皮等便捷方式给予患者用药,因此对于便捷给药方式下 Dex 的利用率、起效时间、消除时间等方面的研究有待进一步开展。

6 其他镇痛

Dex 配伍阿片类药物用于患者术后自控镇痛,可以增强镇痛作用、减少阿片类用量、降低呼吸抑制发生率、减少恶心呕吐等发生。姚敏^[24]等人对芬太尼组与芬太尼配伍 Dex 组用于患者自控镇痛的研究表明,Dex 与芬太尼混合使用提高芬太尼镇痛效果,减少芬太尼 23.6%的用量及降低恶心或瘙痒发生率。Dex 还可以用于神经病理性疼痛、复杂性疼痛、癌痛等疼痛的多模式镇痛治疗^[25,26]。

7 小儿患者的应用

Dex 在小儿中的应用,虽属于“规定之外”,但其已被用于小儿麻醉、ICU 镇静镇痛、无创检查操作(MRI、纤维支气管镜等)、小儿谵妄预防、医源性阿片类戒断症状的治疗^[27-30]等临床应用中,且能够起到良好作用。但有回顾性研究^[31,32]认为,Dex 可能导致有害的心血管效应,对于 Dex 镇静患儿应进行严密的血流动力学监测以避免心血管事件的发生。故 Dex 用于小儿麻醉的安全有效性有待进一步探究。

8 结语

右美托咪定良好的药理特性,使其能够在 ICU、全身麻醉、区域麻醉、日间手术、无创检查操作等领域发挥作用,是最具有发展潜力的镇静剂。但也存在不足,如最常见的不良反应是低血压及心动过缓。应用右美托咪定时,要选择合适患者及适当给药剂量、速度和时间。对于血容量不足,糖尿病或慢性高血压以及老年患者,可能预期会发生更多低血压或心动过缓。心动过缓、心脏传导阻滞,心室功能不全等患者更应慎用。在今后对右美托咪定的深入研究,将进一步探究右美托咪定的作用机制、更广范围应用的安全性,静脉给药以外途径的药效学等方面。

参考文献(References)

- [1] 李民,张利萍,吴新民. 右美托咪定在临床麻醉中应用的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志,2007,23(6): 466-470
- [2] Kamibayashi T, Maze M. Clinical use of alpha 2-adrenergic agonists[J]. Anesthesiology, 2000, 93(11): 1345-1350
- [3] Tobias JD. Dexmedetomidine: are there going to be issues with prolonged administration?[J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2010, 15(1): 4-9
- [4] Sakurai Y, Obata T, Odaka A, et al. Buccal administration of dexmedetomidine as preanesthetic in children [J]. Journal of Anesthesia, 2010, 24(1): 49-53
- [5] Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients:a randomized trial [J]. JAMA, 2009, 301(5): 489-499
- [6] Angst MS, Ramaswamy B, Davies MF, et al. Comparative analgesic and mental effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine and alfentanil in humans[J]. Anesthesiology, 2004, 101(3): 744-752
- [7] 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, 8(1): 82-90
- [8] Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, et al. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine Compared to Morphine-DEXCOM Study)[J]. Anesthesiology, 2009, 11(5): 075-084
- [9] Taittonen MT, Kirvela OA, Aantaa R, et al. Effect of clonidine and dexmedetomidine premedication on perioperative oxygen consumption and haemodynamic state[J]. Br J Anaesth, 1997, 78: 400-406
- [10] 陈永学,李红,苑进革,等.右美托咪定用于患者清醒经鼻盲探气管插管的效果[J]. 临床麻醉学杂志,2012,28(9): 899-900
- [11] 顾美蓉,张兆平,房宁宁,等.右美托咪定对全麻苏醒拔管期不良反应的影响[J]. 实用医学杂志,2012,28(6): 988-990
- [12] Gu Mei-rong, Zhang Zhao-ping, Fang Ning-ning, et al. Effect of dexmedetomidine on anesthesia recovery period and reaction of tracheal extubation [J]. The Journal of Practical Medicine, 2012, 28(6): 988-990
- [13] Mantz J, Jossierand J, Hamada S. Dexmedetomidine; new insights[J]. Eur J Anaesthesiol, 2011, 28(1): 3-6
- [14] Okada H, Kurita T, Mochizuki T, et al. The cardioprotective effect of dexmedetomidine on global ischaemia in isolated rat hearts [J]. Resuscitation, 2007, 74(3): 538-545
- [15] Yang CL, Chen CH, Tsai PS, et al. Protective effects of dexmedetomidine-ketamine combination against ventilator-induced lung injury in endotoxemia rats[J]. J Surg Res, 2011, 167(2): 273-281
- [16] Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans [J]. Anesthesiology, 2000, 93(2): 382-394
- [17] Esmaoglu A, Mizrak A, Akin A, et al. Addition of dexmedetomidine

- to lidocaine for intravenous regional anaesthesia [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2005, 22(6): 447-451
- [17] 姚敏, 张兆平, 房宁宁, 等. 关节腔内给予右美托咪定对膝关节镜术后镇痛的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28(9): 896-898
Yao Min, Zhang Zhao-ping, Fang Ning-ning, et al. Effects of dexmedetomidine given into articular cavity on postoperative analgesia of knee arthroscopy patients [J]. *The Journal of Clinical Anesthesiology*, 2012, 28(9): 896-898
- [18] Usta B, Gozdemir M, Demircioglu RI, et al. Dexmedetomidine for the prevention of shivering during spinal anesthesia [J]. *Clinical Science*, 2011, 66(7): 1187-1191
- [19] Doufas AG, Lin CM, Suleman MI, et al. Dexmedetomidine and meperidine additively reduce the shivering threshold in human [J]. *Stroke*, 2003, 34(5): 1218-1223
- [20] Esmaoglu A, Yegenoglu F, Akin A, et al. Dexmedetomidine added to levobupivacaine prolongs axillary brachial plexus block [J]. *Anesth Analg*, 2010, 111(6): 548-1551
- [21] 樊文魁, 王美荣, 何建伟, 等. 右美托咪定复合瑞芬太尼辅助颈丛神经阻滞在甲状腺次全切除术中的应用[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(22): 3817-3819
Gong Wen-kui, Wang Mei-rong, He Jian-wei, et al. Use of Demedetomidine-remifentanyl aided for cervical plexus paralysis in subtotal thyroidectomy surgery patients [J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2012, 28(22): 3817-3819
- [22] 彭惠华, 樊友凌, 江伟航, 等. 右美托咪定复合丙泊酚用于老年患者无痛纤支镜检查最佳剂量的探讨 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28(5): 475-477
Peng Hui-hua, Fan You-ling, Jiang Wei-hang, et al. Optimal dose of demedetomidine-propofol in analgesia fiberoptic bronchoscopy of aged patients[J]. *The Journal of Clinical Anesthesiology*, 2012, 28(5): 475-477
- [23] Kose EA, Honca M, Yilmaz E, et al. Comparison of effects of dexmedetomidine-ketamine and dexmedetomidine-midazolam combinations in transurethral procedures[J]. *Urology*, 2012, 79(6): 1214-1219
- [24] 姚敏, 张兆平, 顾美蓉, 等. 右美托咪定复合芬太尼用于患者自控镇痛的临床观察[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(3): 461-463
Yao Min, Zhang Zhao-ping, Gu Mei-rong, et al. Clinical observation of dexmedetomidine combined with fentanyl in patient-controlled intravenous analgesia[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2012, 28(3): 461-463
- [25] Belgrade M, Hall S. Dexmedetomidine infusion for the management of opioid-induced hyperalgesia[J]. *Pain Med*, 2010, 11(12): 1819-1826
- [26] Roberts SB, Wozencraft CP, Coyne PJ, et al. Dexmedetomidine as an adjuvant analgesic for intractable cancer pain [J]. *J Palliat Med*, 2011, 14(3): 372-373
- [27] Shukry M, Kennedy K. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic in infants[J]. *Pediatr Anesth*, 2007, 17(6): 581-583
- [28] Koroglu A, Teksan H, Sagir O, et al. A compafison of the sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children under going magnetie resonance imaging [J]. *Anesth Analg*, 2006, 103(1): 63-67
- [29] Mountain BW, Smithson L, Cramolini M, et al. Dexmedetomidine as a pediatric anesthetic premeditation to reduce anxiety and to deter emergence delirium[J]. *AANA J*, 2011, 79(3): 219-224
- [30] Oschman A, McCabe T, Kuhn RJ. Dexmedetomidine for opioid and benzodiazepine withdrawal in pediatric patients [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2011, 68(13): 1233-1238
- [31] Burbano NH, Otero AV, Berry DE, et al. Discontinuation of prolonged infusions of dexmedetomidine in critically ill children with heart disease[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(2): 300-307
- [32] Su F, Hammer GB. Dexmedetomidine: pediatric pharmacology, clinical uses and safety[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2011, 10(1): 55-66

(上接第 1170 页)

- [31] El-Ansary M, Saadi G, Abd El-Hamid S. Mesenchymal stem cells are a rescue approach for recovery of deteriorating kidney function[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2012, 17: 650-657
- [32] Strawn WB, Richmond RS, Ann Tallant E, et al. Renin-angiotensin system expression in rat bone marrow haematopoietic and stromal cells[J]. *Br J Haematol*, 2004, 126: 120-126
- [33] Rodgers KE, Espinoza T, Roda N, et al. Accelerated hematopoietic recovery with angiotensin- (1-7) after total body radiation [J]. *Int J Radiat Biol*, 2012, 88: 466-476
- [34] Wang Y, Qian C, Roks AJ, et al. Circulating rather than cardiac angiotensin- (1-7) stimulates cardioprotection after myocardial infarction [J]. *Circ Heart Fail*, 2010, 3: 286-293
- [35] Marques FD, Ferreira AJ, Sinisterra RD, et al. An oral formulation of angiotensin- (1-7) produces cardioprotective effects in infarcted and isoproterenol-treated rats[J]. *Hypertension*, 2011, 57: 477-483.
- [36] de Vries L, Reitzema-Klein CE, Meter-Arkema A, et al. Oral and pulmonary delivery of thioether-bridged angiotensin- (1-7) [J]. *Peptides*, 2010, 31: 893-898
- [37] Durik M, van Veghel R, Kuipers A, et al. The effect of the thioether-bridged, stabilized angiotensin- (1-7) analogue cyclic ang- (1-7) on cardiac remodeling and endothelial function in rats with myocardial infarction[J]. *Int J Hypertens*, 2012, 53: 6426
- [38] Kluskens LD, Nelemans SA, Rink R, et al. Angiotensin- (1-7) with thioether bridge: an angiotensin- converting enzyme-resistant, potent angiotensin-(1-7) analog[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 328: 849-854
- [39] Faria Silva R, Duarte FV, Santos RA. Short-term angiotensin-(1-7) receptor MAS stimulation improves endothelial function in normotensive rats[J]. *Hypertension*, 2005, 46: 948-952
- [40] Murca TM, Almeida TC, Raizada MK, et al. Chronic activation of endogenous angiotensin-converting enzyme 2 protects diabetic rats from cardiovascular autonomic dysfunction[J]. *Exp Physiol*, 2012, 97: 699-709
- [41] Herná ndez Prada JA, Ferreira AJ, Katovich MJ, et al. Structure-based identification of small-molecule angiotensin-converting enzyme 2 activators as novel antihypertensive agents [J]. *Hypertension*, 2008, 51: 1312-1317