

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.18.006

右美托咪啶通过抑制线粒体功能障碍衍生的氧化应激 保护宫内窘迫新生鼠的脑功能障碍的机制*

朱婧¹ 李鑫¹ 朱利娟^{1Δ} 康涛² 高娜³

(陕西省人民医院 1 麻醉科; 2 神经内科; 3 儿科 陕西 西安 710068)

摘要 目的:探讨右美托咪啶通过抑制线粒体功能障碍衍生的氧化应激保护宫内窘迫新生鼠的脑功能障碍的机制。**方法:**24 周龄 Sprague-Dawley 大鼠,按照雌雄比 = 1:2 的饲养于笼中自然受孕,对确定受孕的大鼠进行宫内窘迫模型手术,然后分为对照组、宫内窘迫组和右美托咪啶组。通过莫里斯水迷宫测试和牵引力测试分别检测大鼠的学习能力、运动能力。使用电子分析天平检测大鼠脑含水量,通过 FJB 染色确定退化神经元的数目。通过商购试剂盒检测大鼠氧化应激指标谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase, GPx)、丙二醛(Malondialdehyde, MDA)和还原型辅酶 II (Nicotinamide adenine dinucleotide, NADPH)的含量。通过蛋白印迹分析 Hsp90 和 p-AKT Thr 308 的蛋白表达。通过 RT-PCR 分析线粒体介导的神经元凋亡相关因子 caspase-3、Bax 和 Bcl-2 的 mRNA 表达。**结果:**与对照组相比,宫内窘迫组迷宫测试用时、脑水含量、退化神经元量、MDA 和 NADPH 含量以及 caspase-3 和 Bax 的 mRNA 表达均显著增加,牵引力得分、Hsp90 和 p-AKT Thr 308 的蛋白表达以及 Bcl-2mRNA 表达均显著降低($P<0.05$),而与宫内窘迫组相比,右美托咪啶组迷宫测试用时、脑水含量、退化神经元量、MDA 和 NADPH 含量以及 caspase-3 和 Bax 的 mRNA 表达均显著减少,牵引力得分、Hsp90 和 p-AKT Thr 308 的蛋白表达以及 Bcl-2mRNA 表达均显著增加($P<0.05$)。**结论:**右美托咪啶减轻了宫内窘迫大鼠的线粒体功能障碍,进而抑制了氧化应激并改善了大鼠的神经功能缺损和脑损伤。

关键词:宫内窘迫;线粒体;氧化应激;脑损伤;右美托咪啶

中图分类号:R-33;Q244;R714.5;R651.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)18-3426-05

The Mechanism of Dexmedetomidine Protects the Brain Dysfunction of Neonatal Rats with Intrauterine Distress by Inhibiting Oxidative Stress Derived from Mitochondrial Dysfunction*

ZHU Jing¹, LI Xin¹, ZHU Li-juan^{1Δ}, KANG Tao², GAO Na³

(1 Department of Anesthesiology; 2 Department of Neurology; 3 Department of Pediatrics, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the mechanism of dexmedetomidine to protect the brain dysfunction of neonatal rats with intrauterine distress by inhibiting oxidative stress derived from mitochondrial dysfunction. **Methods:** Sprague-Dawley rats at the age of 24 weeks were conceived naturally in cages with a ratio of female to male = 1:2. Intrauterine distress model surgery was performed on the rats with confirmed conception, and then they were divided into control group, intrauterine distress group and dexmedetomidine group. Morris water maze test and traction test were used to detect the learning ability and exercise ability of rats. An electronic analytical balance was used to detect the water content of the rat brain, and the number of degenerative neurons was determined by FJB staining. The levels of oxidative stress indicators glutathione peroxidase (GPx), malondialdehyde (MDA) and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) were detected by commercially available kits. The protein expression of Hsp90 and p-AKT Thr 308 was analyzed by Western blot. The mRNA expression of caspase-3, Bax and Bcl-2 related to mitochondria-mediated neuronal apoptosis was analyzed by RT-PCR. **Results:** Compared with the control group, the maze test time, brain water content, degenerative neuron content, MDA and NADPH content, and the mRNA expression of caspase-3 and Bax in the intrauterine distress group were significantly increased, while the traction score, protein expression of Hsp90 and p-AKT Thr 308, and Bcl-2mRNA expression were all significantly reduced ($P<0.05$); Compared with the intrauterine distress group, the dexmedetomidine group had a significant decrease in maze test time, brain water content, degenerative neuron content, MDA and NADPH content, and caspase-3 and Bax mRNA expression, while the traction score, protein expression of Hsp90 and p-AKT Thr 308, and Bcl-2 mRNA expression all increased significantly ($P<0.05$). **Conclusion:** Dexmedetomidine reduces mitochondrial dysfunction in rats with intrauterine distress, thereby inhibiting oxidative stress and improving neurological deficits and brain damage in rats.

* 基金项目:陕西省自然科学基金研究计划项目(2018JM7121)

作者简介:朱婧(1986-),女,硕士,主治医师,研究方向:围术期器官保护, E-mail: sxmzzlj2000@163.com

Δ 通讯作者:朱利娟(1987-),女,硕士,主治医师,研究方向:围术期器官保护, E-mail: zhulj_1987@163.com

(收稿日期:2021-02-26 接受日期:2021-03-22)

Key words: Intrauterine distress; Mitochondria; Oxidative stress; Brain damage; Dexmedetomidine

Chinese Library Classification(CLC): R-33; Q244; R714.5; R651.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)18-3426-05

前言

胎儿宫内窘迫是围产期发生的最严重的疾病之一,是新生儿窒息死亡的重要原因^[1-3]。在宫内窘迫期间,脑血流量和氧气输送的减少会导致缺氧代谢转换为高能磷酸盐的消耗,乳酸的积累以及无法维持细胞体内稳态^[3-5]。越来越多的证据表明,在围产期缺氧早期触发的氧化应激是加剧继发性脑损伤的关键因素^[6,7]。氧化应激会导致大分子损伤、细胞信号传导破坏和神经活性丧失,而线粒体功能障碍与神经疾病的发病机制中的氧化应激有关^[8,9]。线粒体功能障碍损害了 ATP 的合成并诱导了过多的活性氧的产生,进而导致了活性氧的产生,加剧脑损伤^[10,11]。右美托咪啶是 α_2 -肾上腺素能受体的高度选择性激动剂,具有抗焦虑、镇痛和镇静作用^[12]。在临床实践和基础研究中已经报道了右美托咪啶的神经保护作用^[13]。在脑缺血再灌注小鼠模型中,右美托咪啶通过减少神经元细胞凋亡来减轻记忆障碍^[14,15]。此外,有报道右美托咪啶处理可改善蛛网膜下腔出血所致的大脑损伤^[16]。然而右美托咪啶预防宫内窘迫诱导的脑损伤和神经功能障碍的机制仍有待进一步探索。在这项研究中,我们用宫内窘迫新生鼠为实验模型,探讨右美托咪啶对大鼠的脑损伤保护作用及发生机制。

1 材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验大鼠 从西安交通大学实验动物中心【许可证号 SCXK (陕)08-014】获得体重为 275-300 g 的 24 周龄 Sprague-Dawley 大鼠(SPF)。大鼠得到 12 小时循环的灯光/黑暗,环境温度(22 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,给所有大鼠喂食标准的大鼠饲料。饲养期间使大鼠适应环境。

1.1.2 宫内窘迫模型 选择了发育良好的 Sprague-Dawley (SD)大鼠,按照雌雄比 = 1:2 的比例将大鼠饲养在笼子里自然受孕,使用棉签通过阴道精液涂片检查擦拭雌性阴道,若结果为阳性,则记为妊娠第一天,然后选用 18 日龄妊娠 SD 大鼠制作动物模型:将孕鼠仰卧固定在老鼠板上,5%碘伏将腹部皮肤消毒两次,在无菌条件下通过小腹正中切口暴露子宫,将小动脉止血钳分别置于单侧子宫的上端和下端的内侧。胎儿大鼠宫内窘迫的发生是由于子宫和胎盘循环系统紊乱,在达到缺血所需的时间内,在取下动脉夹后应进行再灌注,将胎鼠放回子宫并闭合腹部逐层腔,将 SD 大鼠放回笼中喂养直至足月妊娠并再次麻醉剖腹术。剖宫产后,将新生大鼠置于温暖的纸盒中。

1.1.3 实验分组 根据实验将实验大鼠分为三组,对照组(同周龄的新生大鼠用作实验对照,妊娠大鼠未进行宫内窘迫手术处理, $n=20$), 宫内窘迫组(妊娠大鼠进行宫内窘迫手术处理, $n=20$), 右美托咪啶组(连续 12 w 每周向宫内窘迫新生大鼠腹膜内注射 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量的右美托咪啶, $n=20$)。

1.2 实验方法

1.2.1 莫里斯水迷宫和牵引力测试 12 w 后, 通过莫里斯水

迷宫测试测量新生鼠学习能力和空间记忆的程度。实验设备分为四个象限,填充有无毒白色颜料。在第四象限中心的水下 2 cm 处放置一个圆形的黑色平台。将每只大鼠随机放置在不同的象限中,并分配 90 s 以找到平台。实验前连续 4 d 每天对大鼠进行 4 次训练。通过牵引试验检查肢体损伤的程度。将一根不锈钢棒(50 cm 长, 2 mm 直径)与 2 个垂直支架连接,并在平坦表面上方抬高 37 厘米。将每只大鼠的前爪放在棒的中间,并在 4 次试验中观察 30 s。根据以下系统对大鼠进行评分:3, 用 2 只后爪挂在杆上;2, 用一只后爪挂在酒吧上;1, 用两只前爪挂在杆上;0, 掉下。

1.2.2 脑含水量分析 安乐死并断头后, 将大脑与头骨分离, 在穿刺点附近的部分分成 3 毫米的冠状切片。立即在电子分析天平(BSA124SCW, 北京 Sartorius 科学仪器)上称重来自同侧基底神经节的脑组织样本,以获得湿重。之后,将薄纸在 100 $^{\circ}\text{C}$ 的烘箱中干燥 24 小时以获得干重。

1.2.3 FJB 染色 通过 FJB 染色确定退化神经元的数目。用 PBS 清洗两次后,将穿刺点周围 200 mm 范围内的大脑切片浸入 0.0004 % FJB 工作溶液中 10 min,在荧光显微镜下观察,使用 ImageJ 软件对血肿周围的基底神经节中 FJB 阳性细胞的数量进行盲法定量分析。

1.2.4 尼氏染色 将血肿周围区域的脑组织固定后脱水,用磷酸缓冲盐溶液(PBS)清洗受损大脑区域的从喙部到尾部的 10 mm 冠状切片,相隔 200 mm,并用 Nissl 染液(上海 Beyotime 生物技术研究所)液孵育在 40 $^{\circ}\text{C}$ 下放置 10 min。将切片用分离的 95 %乙醇,70 %乙醇洗涤。用光学显微镜捕获图像,并通过 ImageJ 软件进行定量分析。

1.2.5 氧化应激测量 从各组收集血肿周围神经节基底节制备为组织匀浆,GPx、MDA 以及 NADPH 的浓度通过试剂盒(南京建城生物工程研究所)进行测定,具体检测过程参照试剂盒说明书。

1.2.6 蛋白质印迹 用 PBS 洗涤血肿周围基底节,在含有 0.1%蛋白酶和磷酸酶抑制剂的放射免疫沉淀测定缓冲液中裂解。通过二辛可宁酸试剂盒确定每个样品的蛋白质浓度。样品在 8%-10%SDS-PAGE 凝胶上电泳,转移到硝酸纤维素膜(Millipore, MA)上。将膜在 5%脱脂牛奶中封闭,并用以下一抗进行探测:Hsp90(1:500)(马萨诸塞州阿布坎姆),p-AKT Thr 308 和 GAPDH(1:1000)(加利福尼亚州圣克鲁斯生物技术公司)。之后,根据制造商的说明,使用增强的化学发光试剂盒,通过 HRP 缀合的二抗(Beyotime 生物技术研究所)使印迹可视化。每个波段的强度通过 ImageJ 软件进行定量。GAPDH 被用作内部装载对照。

1.2.7 实时 PCR 分析 用 Trizol 在 10 cm 培养皿中分离总组织 RNA。用分光光度法在 260 nm 处测定 RNA 浓度。使用随机六聚体作为引物,以 2 μg 总 RNA 进行第一链 cDNA 合成,最终体积为 20 μg (5 $\mu\text{g}/\text{L}$ 随机六聚体, 1 mM dNTP, 2 U/ μL RNasin 和 10 U/ μL 莫洛尼鼠白血病病毒)逆转录酶)。反应在

37℃下进行 60 min。使用特异性基因引物将 cDNA 从 3-5 μL cDNA 反应混合物中扩增。β-肌动蛋白的表达用作内部对照。所有样品的熔解曲线总是作为特异性的对照。使用标准曲线方法进行相对基因表达的分析,最终结果指示为基因表达(靶基因/β-肌动蛋白)。

1.3 统计分析

所有数据均表示为($\bar{x} \pm s$),n 值代表动物的数量。使用单向或两向方差分析,进行 Bonferroni 多重比较测试来比较各组之

间的差异。使用 Kruskal-Wallis 检验分析行为数据。 $P<0.05$ 被认为具有统计。

2 结果

2.1 大鼠学习和运动能力测试

宫内窘迫组较对照组迷宫测试需要的时间增多($P<0.05$),牵引力得分降低($P<0.05$),右美托咪啶组较宫内窘迫组迷宫测试需要的时间缩短($P<0.05$),牵引力得分升高($P<0.05$)。(表1)。

表 1 大鼠水迷宫和牵引力测试($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Rat water maze and traction test($\bar{x} \pm s$)

Groups	Maze test	Traction test
Control group	36.18± 4.37	3.10± 0.48
Intrauterine distress group	62.21± 6.33*	1.24± 0.15*
Dexmedetomidine group	49.75± 4.35 [#]	2.65± 0.32 [#]
F	11.510	9.123
P	0.015	0.025

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$; Compared with the intrauterine distress group, [#] $P<0.05$.

2.2 右美托咪啶对大鼠的脑保护作用

宫内窘迫组较对照组脑水含量和退化神经元量升高($P<0.$

05), 右美托咪啶组较宫内窘迫组脑水含量和退化神经元量降低($P<0.05$)。(图 1,表 2)。

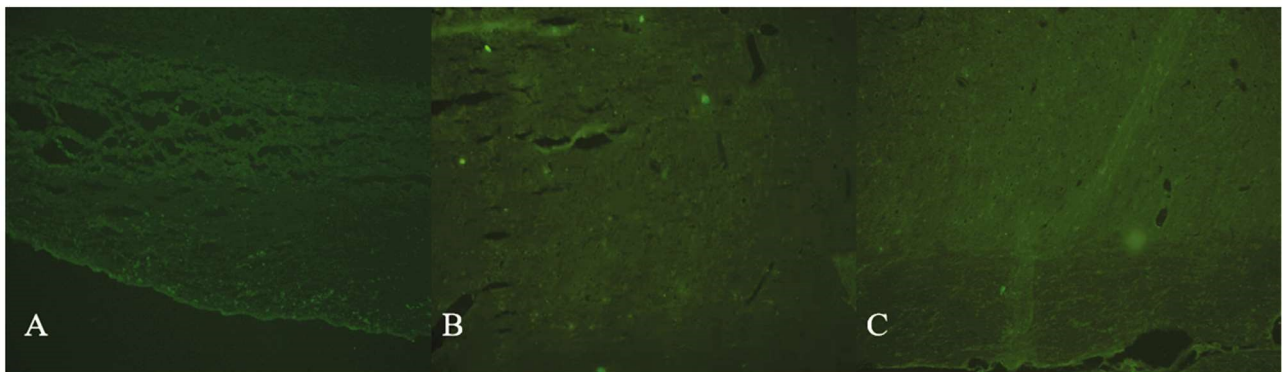


图 1 退化的神经元 FJB 染色(注:A 为对照组,B 为宫内窘迫组,C 为右美托咪啶组;Bar=20 μm)

Fig.1 FJB staining of degenerated neurons(Note: A is the control group, B is the intrauterine distress group, and C is the dexmedetomidine group; Bar=20 μm)

表 2 大鼠水迷宫和牵引力测试($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Rat water maze and traction test($\bar{x} \pm s$)

Groups	Brain water content(%)	Degenerative neuron
Control group	72.28± 5.26	8.72± 2.59
Intrauterine distress group	84.14± 7.19*	22.46± 4.15*
Dexmedetomidine group	76.61± 6.44 [#]	13.14± 2.88 [#]
F	10.502	9.217
P	0.028	0.015

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$; Compared with the intrauterine distress group, [#] $P<0.05$.

2.3 右美托咪啶抑制宫内窘迫诱导的线粒体功能障碍氧化应激

宫内窘迫组较对照组 GPx 含量降低,MDA 和 NADPH 含量升高($P<0.05$),右美托咪啶组较宫内窘迫组 GPx 含量升高,MDA 和 NADPH 含量降低($P<0.05$)。(表 3)。

2.4 Hsp90 / AKT 信号通路的蛋白表达

宫内窘迫组较对照组 Hsp90 和 p-AKT Thr 308 的蛋白表达降低($P<0.05$),右美托咪啶组较宫内窘迫组 Hsp90 和 p-AKT Thr 308 的蛋白表达升高($P<0.05$)。(表 4)。

表 3 大鼠氧化应激水平检测($\bar{x} \pm s$)Table 3 Detection of oxidative stress level in rats($\bar{x} \pm s$)

Group	GPx(U/mg)	MDA(mmol/g)	NADPH(pmol/mg)
Control group	51.46± 5.72	2.17± 0.25	19.35± 2.19
Intrauterine distress group	23.27± 2.05*	5.78± 1.03*	46.26± 4.36*
Dexmedetomidine group	40.53± 3.76 [#]	3.24± 0.57 [#]	32.49± 2.76 [#]
F	11.167	10.226	9.328
P	0.025	0.015	0.005

Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$; Compared with the intrauterine distress group, [#] $P < 0.05$.

表 4 蛋白印迹分析 Hsp90 / AKT 的蛋白表达($\bar{x} \pm s$)Table 4 Western blot analysis of Hsp90/AKT protein expression($\bar{x} \pm s$)

Groups	Hsp90	p-AKT Thr 308
Control group	2.19± 0.33	1.76± 0.32
Intrauterine distress group	1.09± 0.15*	1.05± 0.25*
Dexmedetomidine group	1.79± 0.15 [#]	1.92± 0.35 [#]
F	11.301	9.463
P	0.027	0.015

2.5 右美托咪啶减轻宫内窘迫大鼠的神经元凋亡

caspase-3 和 Bax mRNA 表达降低, Bcl-2 mRNA 表达升高

宫内窘迫组较对照组 caspase-3 和 Bax mRNA 表达升高, ($P < 0.05$)。(表 6)。

Bcl-2mRNA 表达降低($P < 0.05$), 右美托咪啶组较宫内窘迫组

表 5 PCR 分析凋亡相关蛋白的表达($\bar{x} \pm s$)Table 5 PCR analysis of the expression of apoptosis-related proteins($\bar{x} \pm s$)

Groups	caspase-3	Bax	Bcl-2
Control group	1.12± 0.14	1.06± 0.22	1.98± 0.26
Intrauterine distress group	2.14± 0.25*	2.14± 0.41*	1.17± 0.26*
Dexmedetomidine group	1.24± 0.17 [#]	1.18± 0.14 [#]	1.89± 0.34 [#]
F	10.372	9.375	13.123
P	0.030	0.015	0.025

Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$; Compared with the intrauterine distress group, [#] $P < 0.05$.

3 讨论

胎儿宫内窘迫是缺氧缺血性脑病的最重要原因之一,严重影响儿童的认知发育^[17]。在许多病因中,宫内窘迫和早产儿脑室内/脑室出血是围生期脑损伤的最常见原因^[18]。与外在途径相反,内在途径是通过细胞内刺激来触发的,例如活性氧,一氧化氮和氧化氮的增加^[19]。而认知障碍与早期胎龄和皮层皮质显著相关视力障碍在重度早产儿中尤为常见^[20]。

据报道,右美托咪啶通过减轻心脏手术后的术后疼痛和动物模型的早期宫内窘迫具有神经保护作用^[21,22]。其在各种损伤模型中保护器官,包括缺血,炎症和创伤性损伤。由于其抗凋亡作用,降低 caspase-3 升高的能力等^[23]。此外,右美托咪啶对缺氧缺血性新生大鼠和急性高氧新生大鼠模型等具有神经保护作用^[24]。尽管宫内窘迫可能由多种因素引起,包括炎症,脑血流量减少,血脑屏障破坏,内皮细胞损伤和脑水肿,但该过程的分

子机制仍有待阐明。本研究表明,右美托咪啶的给药可降低大鼠脑部的氧化应激水平,抑制神经元凋亡的发生。此外,还发现右美托咪啶可改善宫内窘迫大鼠的学习记忆及运动能力。此外,本研究提供了证据,表明 Hsp90 / AKT 途径可能参与宫内窘迫模型中右美托咪啶的神经元保护作用。

在临床环境中,越来越多的文献表明右美托咪啶在脑损伤中具有神经保护作用^[25-27]。当前的研究表明右美托咪啶抑制缺血脑损伤诱导的神经元凋亡。Caspase-3 和 Bcl-2 是内在神经元凋亡的重要因素。本研究表明右美托咪啶治疗增强了 Bcl-2,但降低了 caspase-3 的表达,这表明右美托咪啶主要通过抑制线粒体介导的神经元凋亡来保护大脑免受败血症的侵害。作为促凋亡的 Bcl-2 家族成员,也可以被 AKT 磷酸化,并使 Bcl-x1 与促凋亡蛋白 Bax 结合^[28]。次磷酸化的 Bad 与生存前的 Bcl-2 家族蛋白相互作用,从而释放 Bak 和 Bax 从而诱导线粒体发生凋亡。在本研究中,大鼠的学习记忆和运动功能障碍的改善主

要归因于凋亡海马神经元的减少。最近的一项研究确定了右美托咪啶在新生大鼠中的血浆和脑药代动力学,并证明了插图中脑和血浆右美托咪啶浓度之间存在相应的相关性^[29]。右美托咪啶迅速从大脑中吸收,注射右美托咪啶后 15 分钟,血浆和大脑之间的平衡就明显了。本研究表明右美托咪啶的应用可以减少神经元凋亡并增加体内外神经元存活。人们普遍认为,神经缺陷是宫内窘迫早期的主要经典特征之一。目前的研究发现,在 Morris 水迷宫和牵引力测试中模型大鼠产生了记忆障碍和行为障碍。但是,经右美托咪啶治疗的大鼠会减少找到平台的时间,延长了鼠标在旋转杆上的时间,并增加了抓地力和爬杆率。此外,我们调查了右美托咪啶是否通过预防宫内窘迫引起的脑损伤来改善运动障碍。此外脑水肿是宫内窘迫期间的显著表现,是主要的致命死亡原因。我们发现右美托咪啶抑制宫内窘迫诱导的脑水含量的增加,表明右美托咪啶可以防止血脑屏障的破坏。FJB 染色表明,在模型大鼠中进行右美托咪啶治疗可增加神经元活性并抑制神经元丢失,表明,右美托咪啶可以预防宫内窘迫的脑损伤。这与右美托咪啶在高血压性脑出血和蛛网膜下腔出血中的神经保护相一致。这项研究的最重要发现是,右美托咪啶能够降低氧化应激水平。越来越多的证据表明,氧化应激在神经系统疾病的发病机理中起着重要作用。过量产生 ROS 会引起脑部氧化损伤,并伴有 GPx 和 SOD 降低以及 MDA 水平升高^[30]。伴随宫内窘迫引起的脑损伤,大脑中 MDA 的水平会增加,而 GPx 和 SOD 的水平会下降。通过右美托咪啶处理抑制了以上改变。这些结果与以下发现相符:右美托咪啶可以减轻氧化应激并随后对神经毒性,心肌缺血/再灌注损伤和肾脏损伤发挥保护作用。已有文献证明,线粒体功能障碍在持续的氧化应激中起着关键作用。此外,线粒体生物发生的失调是线粒体功能障碍的主要起因。

综上所述,我们的结果表明,右美托咪啶减轻了宫内窘迫大鼠的线粒体功能障碍,进而抑制了氧化应激并改善了大鼠的神经功能缺损和脑损伤。这些发现为右美托咪啶的神经保护作用提供了新的认识。

参考文献(References)

- [1] Cmara N, Sierra E, A Fernández, et al. Skeletal and Cardiac Rhabdomyolysis in a Live-Stranded Neonatal Bryde's Whale With Fetal Distress[J]. Front Vet Sci, 2019, 6: 476
- [2] Liu H, Liao J, Jiang Y, et al. Maternal exposure to fine particulate matter and the risk of fetal distress [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2019, 170: 253-258
- [3] Li R, Lai IK, Pan JZ, et al. Dexmedetomidine Exerts an Anti-inflammatory Effect via α_2 Adrenoceptors to Prevent Lipopolysaccharide-induced Cognitive Decline in Mice [J]. Anesthesiology, 2020, 133: 393-407
- [4] Karawani R G, Paz Y G, Rosen H, et al. EP18.17: Association between fetal growth trajectory and intrapartum fetal distress[J]. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2019, 54(S1): 348-348
- [5] Lakhno I, Alexander S. Fetal autonomic malfunction as a marker of fetal distress in growth-restricted fetuses: three case reports [J]. Obstet Gynecol Sci, 2019, 62(6): 469-473
- [6] Ge Y, Li Q, Nie Y, et al. Dexmedetomidine improves cognition after carotid endarterectomy by inhibiting cerebral inflammation and en-

- hancing brain-derived neurotrophic factor expression [J]. J Int Med Res, 2019, 47: 2471-2482
- [7] Gao J, Sun Z, Xiao Z, et al. Dexmedetomidine modulates neuroinflammation and improves outcome via α_2 -adrenergic receptor signaling after rat spinal cord injury[J]. Br J Anaesth, 2019, 123: 827-838
- [8] Nasution R A, Islam A A, Hatta M, et al. Role of CAPE in reducing oxidative stress in animal models with brain injury [J]. Annals of Medicine and Surgery, 2020, 57: 118-122
- [9] Huang J, Jiang Q. Dexmedetomidine Protects Against Neurological Dysfunction in a Mouse Intracerebral Hemorrhage Model by Inhibiting Mitochondrial Dysfunction-Derived Oxidative Stress [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28: 1281-1289
- [10] Yin L, Chen X, Ji H, et al. Dexmedetomidine protects against sepsis associated encephalopathy through Hsp90/AKT signaling [J]. Mol Med Rep, 2019, 20: 4731-4740
- [11] Chen N, Chen X, Xie J, et al. Dexmedetomidine protects aged rats from postoperative cognitive dysfunction by alleviating hippocampal inflammation[J]. Mol Med Rep, 2019, 20: 2119-2126
- [12] Apaijai N, Singhanat K, Jaiwongkam T, et al. A single dose of melatonin fails to reduce brain damage following cardiac I/R injury[J]. Alzheimer's & Dementia, 2020, 16(S2): e040674
- [13] Zhu YS, Xiong YF, Luo FQ, et al. Dexmedetomidine protects rats from postoperative cognitive dysfunction via regulating the GABA(B) R-mediated cAMP-PKA-CREB signaling pathway[J]. Neuropathology, 2019, 39: 30-38
- [14] Goyagi T. Dexmedetomidine reduced sevoflurane-induced neurodegeneration and long-term memory deficits in neonatal rats [J]. Int J Dev Neurosci, 2019, 75: 19-26
- [15] Shen R, Pan D, Wang Z, et al. The Effects of Dexmedetomidine Post-Conditioning on Cardiac and Neurological Outcomes After Cardiac Arrest and Resuscitation in Swine[J]. Shock, 2021, 55: 388-395
- [16] KM Chiu, TY Lin, MY Lee, et al. Dexmedetomidine protects neurons from kainic acid-induced excitotoxicity by activating BDNF signaling [J]. Neurochemistry International, 2019, 129: 104493
- [17] Pedemonte JC, Plummer GS, Chamadia S, et al. Electroencephalogram Burst-suppression during Cardiopulmonary Bypass in Elderly Patients Mediates Postoperative Delirium [J]. Anesthesiology, 2020, 133: 280-292
- [18] Lankadeva YR, Shehabi Y, Deane AM, et al. Emerging benefits and drawbacks of α_2 -adrenoceptor agonists in the management of sepsis and critical illness[J]. Br J Pharmacol, 2021, 178: 1407-1425
- [19] 马雪玲, 史源. 早产儿缺氧缺血性脑病研究进展[J]. 中华新生儿科杂志, 2020, 35(03): 235-238
- [20] 张健, 刘光辉, 赵钰玮, 等. 安徽省住院早产儿脑损伤多中心流行病学调查[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(02): 16-21
- [21] Zhang XP, Liu YR, Chai M, et al. High fat treatment prevents postoperative cognitive dysfunction in a hyperlipidemia model by protecting the blood brain barrier via Mfsd2a related signaling[J]. Mol Med Rep, 2019, 20: 4226-4234
- [22] Mortensen KN, Sanggaard S, Mestre H, et al. Impaired Glymphatic Transport in Spontaneously Hypertensive Rats [J]. J Neurosci, 2019, 39: 6365-6377

- (5): 4523-4534
- [10] Kotnova AP, Lyanova BM, Dukhanina EA, et al. Thapsigargin, Inhibitor of Sarco-Endoplasmic Ca^{2+} -ATPase, Effectively Suppresses the Expression of S100A4 Protein in Human Breast Cancer Cell Line [J]. Quant Imaging Med Surg, 2019, 9(6): 1066-1075
- [11] Link T, Kuhlmann JD, Kobelt D, et al. Clinical relevance of circulating MACC1 and S100A4 transcripts for ovarian cancer [J]. Mol Oncol, 2019, 13(5): 1268-1279
- [12] 张德,刘苗苗,刘佩琦,等. HnRNPL 调控口腔癌细胞中 CD55 内含子 7 的可变剪切的研究[J]. 口腔医学研究, 2016, 32(10): 1006-1009
- [13] ZW M, MC L, HJ H, et al. Expression and prognostic value of soluble CD97 and its ligand CD55 in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Tumour Biol, 2017, 39(3): 1010
- [14] Dho SH, Kim SY, Chung C, et al. Development of a radionuclide-labeled monoclonal anti-CD55 antibody with theranostic potential in pleural metastatic lung cancer[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 8960
- [15] Zhang F, Ren G, Lu Y, et al. Identification of TRAK1 (Trafficking protein, kinesin-binding 1) as MGB2-Ag: a novel cancer biomarker[J]. Cancer Lett, 2009, 274(2): 250-258
- [16] Liu Z, Wu S, Gou S, et al. A Population-Based Study of the Incidence and Survival of Anorectal Gastrointestinal Stromal Tumor [J]. Med Sci Monit, 2019, 25(21): 5408-5417
- [17] 王军,张文胜,裴效瑞,等. 胃肠道间质瘤临床诊断与治疗研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019, 26(1): 122-124
- [18] 廖延婷,王宇安. 胃肠道间质瘤诊治的研究进展[J]. 中华全科医学, 2018, 16(2): 291-295
- [19] 赵晶晶,邹晓平. 胃肠道间质瘤预后相关分子标记物的研究进展[J]. 中国临床研究, 2019, 32(5): 686-688
- [20] 杨晓玲,张俊萍. 胃肠道间质瘤分子靶向治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(3): 253-259
- [21] Jilg S, Rassner M, Maier J, et al. Circulating cKIT and PDGFRA DNA indicates disease activity in Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)[J]. Int J Cancer, 2019, 145(8): 2292-2303
- [22] Liu X, Chu KM. Molecular biomarkers for prognosis of gastrointestinal stromal tumor[J]. Clin Transl Oncol, 2019, 21(2): 145-151
- [23] Shikawa M, Osaki M, Yamagishi M, et al. Correlation of two distinct metastasis-associated proteins, MTA1 and S100A4, in angiogenesis for promoting tumor growth[J]. Oncogene, 2019, 38(24): 4715-4728
- [24] 张思明,李洪胜,柳玉梅,等. E-钙粘蛋白和 S100 钙结合蛋白 A4 在乳腺癌组织中的表达及其与病理特征的关系[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(22): 4308-4311
- [25] 郭旭,张辉,孙佩欣,等. miR-187 靶向 S100A4 抑制胶质瘤 U251 细胞增殖、侵袭、迁移并诱导细胞凋亡[J]. 解剖科学进展, 2019, 25(3): 285-288, 292
- [26] 谢顺明,王文晓,赵文武. miR-149-3p 通过靶向 S100A4 抑制膀胱癌细胞的增殖、迁移和侵袭[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(1): 12-17
- [27] Lin WD, Fan TC, Hung JT, et al. Sialylation of CD55 by ST3GAL1 Facilitates Immune Evasion in Cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2021, 9(1): 113-122
- [28] Dho SH, Lim JC, Kim LK. Beyond the Role of CD55 as a Complement Component[J]. Immune Netw, 2018, 18(1): e11
- [29] 付宁,仲红娇,谢俞宁,等. CD55 启动子区多态性与直肠癌发病风险的研究[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(18): 2886-2890
- [30] 彭湃,韩运涛,邹攀,等. CD97 和 CD55 在三阴性乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(22): 18-22
- [31] Zhang J, Hou S, Gu J, et al. S100A4 promotes colon inflammation and colitis-associated colon tumorigenesis [J]. Oncoimmunology, 2018, 7(8): e1461301
- [32] 傅家欣,徐瑛,高志斌. 结肠癌组织中 AGR2、S100A4 的表达及与临床病理特征及预后的关系[J]. 重庆医学, 2020, 49(5): 709-713
- [33] 刘伟,王勇,丁妍,等. S100 A4 在结直肠癌组织及细胞系中的表达水平及与临床病理特征的相关性 [J]. 河北医药, 2019, 41(24): 3699-3703
- [34] 刘建捷,高华,许新才,等. 结肠癌中 AGR2 和 S100A4 的表达及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34(4): 436-439
- [35] 李铁军,张海燕,姜伟. 促衰变因子在三阴性乳腺癌中的表达及其对预后的影响[J]. 中国医学装备, 2015, (12): 41-43, 44

(上接第 3430 页)

- [23] Achuff B J, Nicolson S C, Elci O U, et al. Intraoperative dexmedetomidine reduces postoperative mechanical ventilation in infants after open heart surgery[J]. Pediatr Crit Care Med, 2015, 16(5): 440
- [24] Wu L, Zhao H, Weng H, et al. Lasting effects of general anesthetics on the brain in the young and elderly: "mixed picture" of neurotoxicity, neuroprotection and cognitive impairment [J]. J Anesth, 2019, 33: 321-335
- [25] Cheng XQ, Mei B, Zuo YM, et al. A multicentre randomised controlled trial of the effect of intra-operative dexmedetomidine on cognitive decline after surgery[J]. Anaesthesia, 2019, 74: 741-750
- [26] Stowell RD, Sipe GO, Dawes RP, et al. Noradrenergic signaling in the wakeful state inhibits microglial surveillance and synaptic plasticity in the mouse visual cortex[J]. Nat Neurosci, 2019, 22: 1782-1792
- [27] Janke E L, Samra. Dexmedetomidine and neuroprotection [J]. Seminars in Anesthesia Perioperative Medicine & Pain, 2006, 25(2): 71-76
- [28] Mart MF, Williams Roberson S, Salas B, et al. Prevention and Management of Delirium in the Intensive Care Unit [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2021, 42: 112-126
- [29] Zhu Y, Li S, Liu J, 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: 2181-2191
- [30] Chandrasekhar R, Hughes CG, Pun BT, et al. Statistical analysis plan for the Maximizing the Efficacy of Sedation and Reducing Neurological Dysfunction and Mortality in Septic Patients with Acute Respiratory Failure trial[J]. Crit Care Resusc, 2020, 22: 63-71