

· 实验研究 ·

右美托咪定在脂多糖诱导脓毒症小鼠神经炎症损伤中的作用

李依萍 都晓楠 吴莉 李霖婕 钟毅 王一君

【摘要】 目的 通过观察右美托咪定应用于脂多糖(LPS)诱导的脓毒症小鼠炎症因子浓度和炎性微小RNA(miRNAs)表达量的变化,探讨右美托咪定在神经炎症损伤中的作用及分子机制。**方法** 清洁级ICR雄性小鼠160只,8~12周龄,体重20~25g。采用随机数字表法分为四组:生理盐水组(C组)、右美托咪定组(D组)、LPS组(L组)和LPS+右美托咪定组(LD组),每组40只。C组每隔2h腹腔注射生理盐水0.5ml,共3次;D组每隔2h腹腔注射右美托咪定40 μ g/kg加生理盐水的混合液0.5ml,共3次;L组腹腔注射LPS12mg/kg建立脓毒症模型,建立模型后30min,每隔2h腹腔注射生理盐水0.5ml,共3次;LD组腹腔注射LPS12mg/kg建立脓毒症模型,建立模型后30min,每隔2h腹腔注射右美托咪定40 μ g/kg加生理盐水的混合液0.5ml,共3次。于建立脓毒症模型后8、24h取小鼠海马组织,采用ELISA法检测海马组织IL-18和IL-1 β 浓度,RT-PCR法检测海马组织和血液miR-155、miR-146、miR-21、miR-181、miR-223表达量。于建立脓毒症模型后24h,采用TUNEL法检测海马组织神经元凋亡细胞百分比。**结果** 与C组比较,建立模型后8、24hL组和LD组海马组织IL-1 β 和IL-18浓度明显升高($P<0.05$),L组海马组织和血液miR-155、miR-21表达量明显升高($P<0.05$),miR-146、miR-181、miR-223表达量明显降低($P<0.05$),LD组血液miR-181、miR-223表达量明显升高($P<0.05$);建立模型后24hL组海马组织神经元凋亡细胞百分比明显升高($P<0.05$)。与L组比较,建立模型后8、24hLD组海马组织IL-18、IL-1 β 浓度明显降低($P<0.05$),海马组织和血液miR-155、miR-21表达量明显降低($P<0.05$),miR-146、miR-181、miR-223表达量明显升高($P<0.05$),建立模型后24hLD组海马组织神经元凋亡细胞百分比明显降低($P<0.05$)。C组和D组各项指标差异均无统计学意义。**结论** 右美托咪定通过调节炎症因子浓度和炎性miRNAs表达量,降低海马组织神经元凋亡细胞百分比,从而减轻脂多糖诱导的脓毒症小鼠神经炎症损伤。

【关键词】 右美托咪定;脂多糖;神经炎症;炎性因子;微小RNA

Effect of dexmedetomidine on neuroinflammation induced by lipopolysaccharide in septic mice LI Yiping, DU Xiaonan, WU Li, LI Mujie, ZHONG Yi, WANG Yijun. Department of Anesthesiology, Affiliated Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

Corresponding author: ZHONG Yi, Email: 490173559@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the neuroprotective molecular mechanism of dexmedetomidine by observing the changes of inflammatory factor concentration and inflammatory miRNAs expression by the use of dexmedetomidine in lipopolysaccharide (LPS)-induced sepsis mice. **Methods** A total of 160 healthy ICR male mice were randomly divided into four groups, including normal saline group (group C), dexmedetomidine treatment group (group D), LPS-induced neuroinflammation group (group L), LPS + dexmedetomidine group (group LD), 40 mice in each group. 0.5 ml normal saline was administered in group C every two hours for three times. Dexmedetomidine 40 μ g/kg add normal saline 0.5 ml was administered in group D every two hours for three times. Intraperitoneal injection of LPS 12 mg/kg used to establish septic mice model, 30 minutes after the establishment, 0.5 ml of normal saline was administered in group L every two hours for three times. 0.5 ml dexmedetomidine 40 μ g/kg add normal saline was administered every two hours for three times after establishing septic mice model 30 minutes in group LD. The hippocampal tissue of mice were collected at 8 and 24 hours after the establishment of sepsis mice model. The concentration of IL-18 and IL-1 β in hippocampal tissue were determined by enzyme-linked immune absorbent assay (ELISA). The expression of miR-155, miR-146, miR-21, miR-181 and miR-223 in hippocampal tissue and blood

DOI: 10.12089/jca.2021.08.015

基金项目:“新晨杯”优秀青年麻醉医师科研项目

作者单位:550004 贵阳市,贵州医科大学麻醉学院(李依萍、都晓楠、吴莉),临床医学院(李霖婕);贵州医科大学附属医院麻醉科(钟毅、王一君)

通信作者:钟毅,Email: 490173559@qq.com

were detected by RT-PCR. Another 8 mice were fixed for in situ terminal staining (TUNEL staining) in each group to detect the percentage of apoptotic neurons in hippocampus 24 hours after the establishment of sepsis mice model. **Results** Compared with group C, the content of IL-1 β and IL-18 in hippocampus were significantly increased after 8 and 24 hours in group L and group LD ($P < 0.05$), the gene expressions of miR-155, miR-21 in hippocampus and blood in group L were significantly increased after 8 and 24 hours ($P < 0.05$), the gene expressions of miR-146, miR-181, miR-223 in hippocampus and blood in group L were significantly decreased after 8 and 24 hours ($P < 0.05$), the gene expressions of miR-181 and miR-223 in blood in group LD were significantly increased after 8 and 24 hours, the TUNEL staining indicated a significantly increased percentage of apoptotic cells in hippocampal neurons of group L after 24 hours ($P < 0.05$). Compared with group L, the concentrations of IL-1 β and IL-18 in hippocampus were significantly decreased at 8 and 24 hours in group LD ($P < 0.05$). After 8 and 24 hours, the gene expressions of miR-155, miR-21 in hippocampus and blood in group LD were significantly lower than those of the group L ($P < 0.05$), and the gene expressions of miR-146, miR-181, miR-223 in hippocampus and blood in group LD were significantly increased ($P < 0.05$), the TUNEL staining indicated a significantly decreased percentage of apoptotic cells in hippocampal neurons of group LD after 24 hours ($P < 0.05$). There were no significant difference between group C and group D. **Conclusion** Dexmedetomidine may decrease the percentage of apoptotic neurons in the hippocampus by regulating the concentration of inflammatory factors and the genes expression of inflammatory miRNAs, subsequently alleviate the neuroinflammatory damage induced by LPS in sepsis mice.

【Key words】 Dexmedetomidine; Neuroinflammation; Lipopolysaccharide; Inflammatory factor; MicroRNA

神经炎症是继发于手术创伤应激及外周炎症等先天免疫反应的继发性神经炎症^[1]。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是革兰氏阴性菌的表面抗原物质,作为一种强有效的免疫系统刺激因子,感染早期宿主可启动免疫防御反应,激活并释放炎症因子 IL-1 β 和 IL-18^[2],促进神经炎症的发生,导致神经元的程序性细胞死亡^[3]。右美托咪定是一种新型高效的选择性 α_2 肾上腺素受体激动药,具有抗炎和神经保护作用,抑制神经炎症^[4]。微小 RNA(miRNAs, miRNAs)可以通过调控炎症因子参与炎症反应^[5],本研究通过观察右美托咪定应用于 LPS 诱导的脓毒症小鼠后炎症因子浓度和炎症 miRNAs 表达量的变化,探讨右美托咪定在神经炎症损伤中的作用及分子机制。

材料与方 法

实验动物 清洁级 ICR 雄性小鼠 160 只,8~12 周龄,体重 20~25 g。本实验经贵州医科大学动物伦理委员会审查批准实施(2001305),实验动物由贵州医科大学实验动物中心提供[动物使用许可证号:SYXK(黔)2018-0001]。

实验分组与处理 采用随机数字法分为四组:生理盐水组(C组)、右美托咪定组(D组)、LPS组(L组)和 LPS+右美托咪定组(LD组),每组 40 只。C组每隔 2 h 腹腔注射生理盐水 0.5 ml,共 3 次;D组每隔 2 h 腹腔注射右美托咪定 40 μ g/kg 加生理盐水的混合液 0.5 ml,共 3 次;L组腹腔注射 LPS 12

mg/kg 建立脓毒症模型,建立模型后 30 min,每隔 2 h 腹腔注射生理盐水 0.5 ml,共 3 次;LD组腹腔注射 LPS 12 mg/kg 建立脓毒症模型,建立模型后 30 min,每隔 2 h 腹腔注射右美托咪定 40 μ g/kg 加生理盐水的混合液 0.5 ml,共 3 次。

建立脓毒症小鼠模型 小鼠经腹腔注射 LPS 12 mg/kg,注射后 1 h 对小鼠进行体温检测及行为学观察,发现小鼠出现毛发竖立、寒颤、蜷缩、厌食、运动能力下降、嗜睡、排稀便等行为,即为造模成功。实验造模后 24 h,L组死亡率为 25%,考虑为 LPS 注射后引起的感染加重,剔除死亡小鼠后采用随机数字表法补齐。

ELISA 法 建立模型后 8、24 h,每组随机选择 8 只小鼠,予腹腔注射戊巴比妥钠 50 mg/kg 后断头处死。采用 ELISA 法检测海马组织 IL-1 β 和 IL-18 浓度,取小鼠海马组织后充分匀浆取上清,使用酶标仪在 450 nm 波长处测各孔的吸光度,绘制标准曲线,计算 IL-1 β 和 IL-18 浓度。

RT-PCR 法 建立模型后 8、24 h,每组随机选择 8 只小鼠,采用 RT-PCR 检测海马组织和血液 miR-155、miR-146、miR-21、miR-181、miR-223 表达量,使用 miRNA 提取试剂盒,提取并分离纯化海马组织中含有 miRNAs 的 mRNA,测定总 RNA 表达量和纯度。使用第一链 cDNA 合成试剂盒,采用茎环引物法进行逆转录,根据茎环引物的空间结构来提高反转录的特异性。采用荧光定量试剂盒行 RT-PCR。miRNA 逆转录引物及扩增引物的序列见表 1—2。

表 1 miRNA 逆转录引物序列

目的基因	逆转录引物序列
miR-155-5p	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGACTGGATACGAACCCCTAT-3'
miR-146a-5p	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGACTGGATACGAACCCCTTG-3'
miR-21a-5p	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGACTGGATACGATCAACATC-3'
miR-181b-5p	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGACTGGATACGAACCCACC-3'
miR-223-3p	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGACTGGATACGATGGGGTAT-3'

表 2 miRNA 扩增引物序列

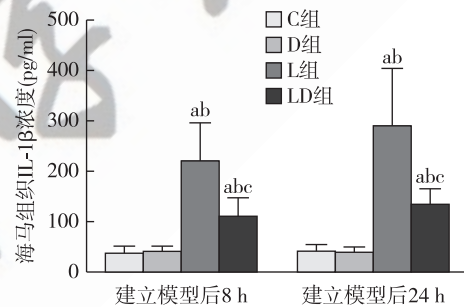
目的基因	扩增引物序列
GAPDH	上游 5'-ATGACATCAAGAAGGTGGTG-3'
	下游 5'-CATACCAGGAAATGAGCTTG-3'
miR-155-5p	上游 5'-GCGATTAATGCTAATTGTGA-3'
	下游 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'
miR-146a-5p	上游 5'-GCGATGAGAACTGAATTCCA-3'
	下游 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'
miR-21a-5p	上游 5'-GCGATAGCTTATCAGACTGA-3'
	下游 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'
miR-181b-5p	上游 5'-GCGAAACATTCATTGCTGTC-3'
	下游 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'
miR-223-3p	上游 5'-GCGATGTCAGTTTGTCAAAT-3'
	下游 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'

TUNEL 法 建立模型后 24 h, 每组随机选择 8 只小鼠, 4% 多聚甲醛固定海马组织, 石蜡包埋切成 6 μm 切片。石蜡包埋的海马组织切片进行脱蜡和复水, 在 0.1 mol/L 柠檬酸钠缓冲液 (pH 6.0) 中修复抗原。配置 TUNEL 反应混合物 (Val1 : Val2 = 1 : 9) 冰上保存, 阴性对照及阳性对照的反应混合物单独配置, 加入反应液后加盖玻片在 37 °C 湿盒中避光反应 60 min, 用荧光染料 DAPI 复染 5 min 识别细胞核。采用荧光显微镜全景扫描拍摄, 绿色荧光细胞即凋亡细胞。400 倍镜视野下定位海马组织, 每只小鼠选择 10 个不重叠的视野, 采用 Image-pro plus 软件进行细胞计数。凋亡细胞百分比 = 凋亡细胞数 / 细胞总数 × 100%。

统计分析 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析。正态分布计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 单因素方差分析方差不齐的数据指标以近似 *F* 检验 Welch 法行方差分析, 多重比较采用 Dunnett T3 法分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

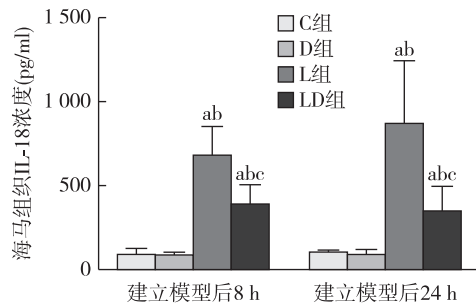
结 果

海马组织 IL-1β 和 IL-18 浓度 与 C 组比较, 建立模型后 8、24 h L 组和 LD 组海马组织 IL-1β 和 IL-18 浓度明显升高 (P < 0.05)。与 L 组比较, 建立模型后 8、24 h LD 组海马组织 IL-1β 和 IL-18 浓度明显降低 (P < 0.05)。建立模型后 8、24 h C 组和 D 组 IL-1β 和 IL-18 浓度差异无统计学意义 (图 1-2)。



注: 与 C 组比较, ^aP < 0.05; 与 D 组比较, ^bP < 0.05; 与 L 组比较, ^cP < 0.05

图 1 四组小鼠不同时点海马组织 IL-1β 浓度的比较



注: 与 C 组比较, ^aP < 0.05; 与 D 组比较, ^bP < 0.05; 与 L 组比较, ^cP < 0.05

图 2 四组小鼠不同时点海马组织 IL-18 浓度的比较

海马组织中炎性 miRNAs 表达量 与 C 组比较, 建立模型后 8、24 h L 组海马组织 miR-155、miR-21 表达量明显升高 (P < 0.05), miR-146、miR-181、

miR-223 表达量均明显降低 ($P < 0.05$)。与 L 组比较, 建立模型后 8、24 h LD 组海马组织 miR-155、miR-21 表达量明显降低 ($P < 0.05$), miR-146、miR-181、miR-223 表达量均明显升高 ($P < 0.05$)。建立模型后 8、24 h C 组和 D 组海马组织各 miRNAs 表达量差异无统计学意义(表 3)。

表 3 四组小鼠不同时点海马炎性 miRNAs 表达量的比较

指标	组别	只数	建立模型后 8 h	建立模型后 24 h
miR-155	C 组	8	1.05±0.32	1.06±0.42
	D 组	8	0.97±0.61	1.15±0.15
	L 组	8	3.09±1.01 ^{ab}	3.36±0.54 ^{ab}
	LD 组	8	1.42±0.87 ^c	1.39±0.75 ^c
miR-146	C 组	8	1.07±0.27	1.15±0.41
	D 组	8	0.85±0.53	0.93±0.45
	L 组	8	0.36±0.18 ^{ab}	0.42±0.24 ^{ab}
	LD 组	8	1.47±0.84 ^c	1.51±0.88 ^c
miR-21	C 组	8	1.04±0.42	1.15±0.40
	D 组	8	0.95±0.20	0.96±0.38
	L 组	8	1.90±0.43 ^{ab}	2.31±0.74 ^{ab}
	LD 组	8	0.87±0.36 ^c	1.31±0.50 ^c
miR-181	C 组	8	1.04±0.13	1.11±0.48
	D 组	8	1.04±0.42	1.03±0.45
	L 组	8	0.45±0.19 ^{ab}	0.32±0.18 ^{ab}
	LD 组	8	1.70±0.87 ^c	1.39±0.57 ^c
miR-223	C 组	8	1.11±0.25	1.21±0.66
	D 组	8	0.99±0.28	1.03±0.38
	L 组	8	0.51±0.15 ^{ab}	0.47±0.20 ^{ab}
	LD 组	8	1.51±0.41 ^c	1.49±0.51 ^c

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$;与 D 组比较,^b $P < 0.05$;与 L 组比较,^c $P < 0.05$

血液中炎性 miRNAs 表达量 与 C 组比较, 建立模型后 8、24 h L 组血液 miR-155、miR-21 表达量明显升高 ($P < 0.05$), miR-146、miR-181、miR-223 表达量均明显降低 ($P < 0.05$), LD 组血液 miR-181、miR-223 表达量明显升高 ($P < 0.05$)。与 L 组比较, 建立模型后 8、24 h LD 组血液 miR-155、miR-21 表

达明显降低 ($P < 0.05$), miR-146、miR-181、miR-223 表达量均明显升高 ($P < 0.05$)。建立模型后 8、24 h C 组和 D 组血液中各 miRNAs 表达量差异无统计学意义(表 4)。

表 4 四组小鼠不同时点血液炎性 miRNAs 表达量的比较

指标	组别	只数	建立模型后 8 h	建立模型后 24 h
miR-155	C 组	8	100.74±13.55	97.42±11.10
	D 组	8	107.46±11.56	98.44±21.42
	L 组	8	229.09±65.03 ^{ab}	240.76±46.08 ^{ab}
miR-146	LD 组	8	116.88±20.81 ^c	120.53±20.40 ^c
	C 组	8	108.78±25.42	109.39±24.64
	D 组	8	96.66±27.87	110.85±59.40
miR-21	L 组	8	31.74±26.54 ^{ab}	45.21±33.21 ^{ab}
	LD 组	8	165.80±70.23 ^c	191.80±79.13 ^c
	C 组	8	101.94±23.35	98.28±10.38
miR-181	D 组	8	94.08±16.36	92.20±18.43
	L 组	8	187.86±64.91 ^{ab}	203.38±69.62 ^{ab}
	LD 组	8	66.37±21.55 ^c	88.77±13.18 ^c
miR-223	C 组	8	102.21±21.62	97.48±13.18
	D 组	8	104.05±26.04	94.01±44.11
	L 组	8	38.58±25.13 ^{ab}	30.71±16.79 ^{ab}
miR-155	LD 组	8	210.93±74.47 ^{abc}	161.32±49.06 ^{abc}
	C 组	8	97.95±24.68	97.19±22.88
	D 组	8	96.04±22.03	94.78±28.60
miR-223	L 组	8	55.04±23.78 ^{ab}	25.54±18.94 ^{ab}
	LD 组	8	170.30±54.82 ^{abc}	160.94±42.66 ^{abc}

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$;与 D 组比较,^b $P < 0.05$;与 L 组比较,^c $P < 0.05$

海马组织神经元凋亡细胞百分比 与 C 组比较, 建立模型后 24 h L 组海马组织神经元凋亡细胞数量增多, 凋亡细胞百分比明显升高 ($P < 0.05$)。与 L 组比较, 建立模型后 24 h LD 组海马组织神经元凋亡细胞数量减少, 凋亡细胞百分比明显降低 ($P < 0.05$)。建立模型后 24 h C 组和 D 组凋亡细胞百分比差异无统计学意义(图 3—4)。

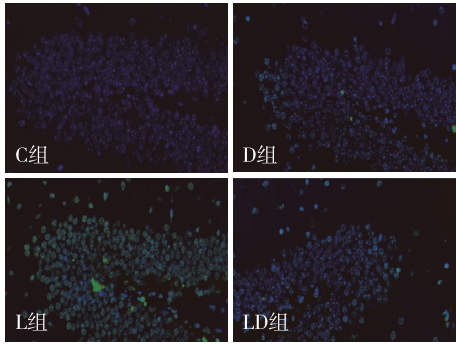
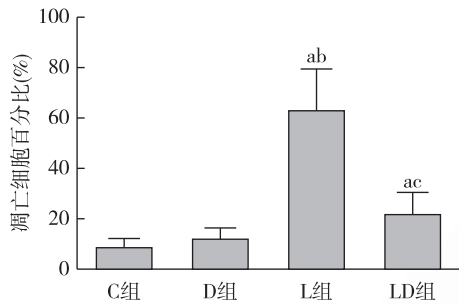


图 3 四组小鼠海马组织神经元凋亡荧光图(×400)



注:与 C 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 D 组比较, ^b $P < 0.05$; 与 L 组比较, ^c $P < 0.05$

图 4 四组小鼠海马组织神经元凋亡细胞百分比的比较

讨 论

miRNA 是长度为 19~25 个核苷酸的小型非编码 RNA,通过与靶标 mRNA 结合在转录后基因调控中发挥重要作用。采用生物信息学及双荧光素酶的方法预测 miRNA 的直接靶标,可以通过调控炎症通路中蛋白质 mRNA 表达量影响炎症反应^[6]。右美托咪定除具有镇痛、镇静催眠、抗交感作用以外,还具有潜在的器官保护作用 and 抗炎作用。研究^[7-8]表明,右美托咪定可防治 LPS 诱导的神经炎症损伤。本课题组预实验结果显示,给予右美托咪定腹腔注射后小鼠活动量减少,但翻正反射、夹尾反射未消失,参照文献^[9-10]的方法对小鼠血氧饱和度进行监测后最终选择右美托咪定中度镇静剂量 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$,每隔 2 h 腹腔注射右美托咪定 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$,共 3 次,探讨右美托咪定是否能通过影响炎症性 miRNAs 表达量,从而减轻由 LPS 诱导的神经炎症损伤。

Aziz 等^[11]研究表明,LPS 诱导可激活炎性小体 3 (NLRP3),促使半胱天冬酶-1 (caspase-1) 激活并促进炎症因子 IL-1 β 、IL-18 的成熟和释放,导致神经炎症损伤。本实验研究通过 LPS 刺激触发海马神经

元细胞凋亡,TUNEL 染色显示脓毒症小鼠海马神经元凋亡细胞数量增多,凋亡细胞百分比升高。右美托咪定通过抑制 NLRP3/caspase-1 通路的激活,降低 LPS 诱导的神经炎症损伤,减少神经细胞的凋亡^[12-13]。本实验研究结果显示,右美托咪定可降低 LPS 诱导的小鼠海马组织炎症因子 IL-1 β 、IL-18 浓度,抑制海马组织炎症反应,减少海马组织神经元细胞的凋亡,显示 IL-1 β 、IL-18 参与并介导 LPS 诱导的海马组织神经炎症损伤。

炎症 miRNAs 在调节 LPS 诱导的神经炎症损伤中起到重要作用^[6]。促炎 miRNAs 包括 miR-155、miR-21,在 LPS 诱导的巨噬细胞中其表达量均升高。LPS 通过 Toll 样受体 4 (TLR4)/NF- κB 通路升高 miR-155 的表达量^[14],而 miR-21 的促炎作用可能是通过靶向泛素修饰酶 A20 激活 NLRP3/Caspase-1 通路,促进炎症因子 IL-1 β 、IL-18 的成熟与释放,加重炎症损伤^[15]。抗炎 miRNAs 包括 miR-146、miR-181,其表达量降低可能加重海马组织神经炎症损伤^[16-17]。miR-146、miR-181 表达量降低可能与 TLR-4/NF- κB 信号通路的激活有关^[18-19],miR-223 表达量升高可能与抑制 NLRP3/Caspase-1 信号通路的激活、减少海马组织神经元细胞凋亡、减轻神经炎症损伤有关^[20-21]。右美托咪定激活胆碱能抗炎通路,抑制小胶质细胞炎症因子的表达,抑制 TLR-4/NF- κB 通路激活发挥脑保护作用^[22]。本实验研究结果显示,右美托咪定应用于 LPS 诱导的脓毒症小鼠后,其海马组织 miR-155 表达量降低、miR-146、miR-181 表达量升高,可能与抑制 TLR-4/NF- κB 信号通路的激活有关。右美托咪定也可能通过降低 miR-21 表达量,升高 miR-223 表达量来抑制 NLRP3/Caspase-1 信号通路的激活,降低海马组织炎症因子 IL-1 β 、IL-18 的浓度,减少海马组织神经元细胞凋亡,减轻海马组织神经炎症损伤。此外,本试验研究采用红细胞裂解液充分裂解小鼠血液中的红细胞,检测血液白细胞中 5 个 miRNAs 的表达量,结果显示,血液 miRNAs 表达量变化与海马组织 miRNAs 表达量变化一致。胆碱能抗炎系统在神经炎症反应中同样起着重要作用^[23],右美托咪定通过外周降低交感神经张力和结合中枢 α_2 -AR 受体激活胆碱能抗炎通路抑制巨噬细胞合成和释放促炎因子,减少细胞凋亡,减轻脓毒症神经炎症损伤^[24-25]。

本实验研究不足之处:促炎 miRNAs 或抗炎 miRNAs 与认知功能障碍的相关性有待进一步研

究;右美托咪定调节炎性 miRNAs 表达量与激活胆碱能抗炎通路从 TLR4/NF- κ B、NLRP3/caspase-1 等途径发挥抗炎作用相关,但具体通过影响何种促炎或抗炎 miRNAs 还需要进一步的研究。

综上所述,右美托咪定可能通过调节炎性因子浓度和炎性 miRNAs 表达量,降低海马组织神经元凋亡细胞百分比,从而减轻脂多糖诱导的脓毒症小鼠神经炎症损伤。

参 考 文 献

- [1] Catarina AV, Branchini G, Bettoni L, et al. Sepsis-associated encephalopathy: from pathophysiology to progress in experimental studies. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(6): 2770-2779.
- [2] Danielski LG, Giustina AD, Bonfante S, et al. NLRP3 activation contributes to acute brain damage leading to memory impairment in sepsis-surviving rats. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(12): 5247-5262.
- [3] Jorgensen I, Rayamajhi M, Miao EA. Programmed cell death as a defence against infection. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(3): 151-164.
- [4] 陈丽娇, 薛庆生, 于布为. 右美托咪定的神经保护作用及其相关机制. *中国药理学通报*, 2015, 31(11): 1493-1495, 1496.
- [5] Lu Q, Wu R, Zhao M, et al. miRNAs as therapeutic targets in inflammatory disease. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, 40(11): 853-865.
- [6] Gaudet AD, Fonken LK, Watkins LR, et al. MicroRNAs: roles in regulating neuroinflammation. *Neuroscientist*, 2018, 24(3): 221-245.
- [7] Xiang H, Hu B, Li Z, et al. Dexmedetomidine controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Inflammation*, 2014, 37(5): 1763-1770.
- [8] Yeh CH, Hsieh LP, Lin MC, et al. Dexmedetomidine reduces lipopolysaccharide induced neuroinflammation, sickness behavior, and anhedonia. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0191070.
- [9] Sun YB, Zhao H, Mu DL, et al. Dexmedetomidine inhibits astrocyte pyroptosis and subsequently protects the brain in in vitro and in vivo models of sepsis. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 167.
- [10] Zhao J, Bi W, Xiao S, et al. Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5790.
- [11] Aziz M, Jacob A, Wang P. Revisiting caspases in sepsis. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1526.
- [12] Li H, Zhang X, Chen M, et al. Dexmedetomidine inhibits inflammation in microglia cells under stimulation of LPS and ATP by c-Fos/NLRP3/caspase-1 cascades. *EXCLI J*, 2018, 17: 302-311.
- [13] 邴海龙, 张希晓, 王朋飞, 等. 右美托咪定通过 c-Fos/NLRP3/caspase-1 级联抑制 LP S 诱发的小胶质细胞炎症反应. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(8): 798-802.
- [14] Cao YY, Wang Z, Wang ZH, et al. Inhibition of miR-155 alleviates sepsis-induced inflammation and intestinal barrier dysfunction by inactivating NF- κ B signaling. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107218.
- [15] Xue Z, Xi Q, Liu H, et al. miR-21 promotes NLRP3 inflammasome activation to mediate pyroptosis and endotoxin shock. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 461.
- [16] Chen L, Dong R, Lu Y, et al. MicroRNA-146a protects against cognitive decline induced by surgical trauma by suppressing hippocampal neuroinflammation in mice. *Brain Behav Immun*, 2019, 78: 188-201.
- [17] Lu Y, Xu X, Dong R, et al. MicroRNA-181b-5p attenuates early postoperative cognitive dysfunction by suppressing hippocampal neuroinflammation in mice. *Cytokine*, 2019, 120: 41-53.
- [18] 董瑞, 胡丹, 李庆淑, 等. 微小 RNA-181b 对脓毒症老龄大鼠海马组织的保护作用. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(7): 857-861.
- [19] Xie J, Zhang L, Fan X, et al. MicroRNA-146a improves sepsis-induced cardiomyopathy by regulating the TLR-4/NF- κ B signaling pathway. *Exp Ther Med*, 2019, 18(1): 779-785.
- [20] Bauernfeind F, Rieger A, Schildberg FA, et al. NLRP3 inflammasome activity is negatively controlled by miR-223. *J Immunol*, 2012, 189(8): 4175-4181.
- [21] Wang B, Cao X, Lin J, et al. Up-regulation of microRNA-223 inhibits brain injury and hippocampal neuron apoptosis of rats after febrile seizure through the NLRP3-Caspase-1 signaling pathway. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114: 108683.
- [22] 中国心胸血管麻醉学会. 右美托咪定在心血管麻醉和围术期应用的专家共识(2018). *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(9): 914-917.
- [23] 资双凤, 李景辉, 刘蕾, 等. 胆碱能抗炎通路及其在脓毒症治疗中的作用. *中南大学学报(医学版)*, 2020, 45(1): 68-73.
- [24] Pavlov VA, Parrish WR, Rosas-Ballina M, et al. Brain acetylcholinesterase activity controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain Behav Immun*, 2009, 23(1): 41-45.
- [25] 张雪艳, 李志峰, 孙晓晨, 等. $\alpha 7$ 亚基烟碱乙酰胆碱受体在右美托咪定防治内毒素血症小鼠谵妄中的作用. *中华危重病急救医学*, 2016, 28(2): 127-133.

(收稿日期:2020-11-16)