

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.06.006  
文章编号: 1005-8982 (2022) 06-0032-06

实验研究·论著

## 依托咪酯对脊髓损伤大鼠的脑保护作用 及其机制研究\*

杨光<sup>1</sup>, 姚富<sup>2</sup>, 陈永旺<sup>3</sup>, 刘玉林<sup>3</sup>

(1. 西南医科大学, 四川 泸州 646000; 2. 四川省骨科医院, 四川 成都 610041;  
3. 西南医科大学附属医院 麻醉科, 四川 泸州 646000)

**摘要: 目的** 探究依托咪酯对脊髓损伤(SCI)大鼠的脑保护作用, 并分析相关作用机制。**方法** 62只SPF级SD雄性大鼠, 取50只复制SCI大鼠(成功48只), 将模型复制成功大鼠随机分为模型组及依托咪酯低、中、高剂量组, 每组12只; 剩余12只大鼠为假手术组(只去除T<sub>9</sub>~T<sub>11</sub>锥板, 不进行打击锤锥击, 其余操作同模型组)。依托咪酯低、中、高剂量组大鼠分别尾静脉注射0.3 mg/kg、0.9 mg/kg、2.7 mg/kg依托咪酯脂肪乳注射液1次/d, 连续4周; 假手术组和模型组大鼠同时尾静脉注射等量生理盐水。用药4周后评估各组大鼠神经行为学; 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒测定各组大鼠脑脊液白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素18(IL-18)水平; 苏木精-伊红(HE)染色观察各组大鼠脊髓组织病理学变化; 实时荧光定量聚合酶链反应检测各组大鼠脊髓组织核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)和半胱氨酸天门冬氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)mRNA的表达; Western blotting检测各组大鼠脊髓组织NLRP3和Caspase-1蛋白的表达。**结果** 与假手术组比较, 模型组及依托咪酯低、中、高剂量组大鼠BBB评分降低( $P < 0.05$ ), 脑脊液IL-1 $\beta$ 、IL-18水平升高( $P < 0.05$ ), 脊髓组织NLRP3、Caspase-1 mRNA和蛋白相对表达量升高( $P < 0.05$ ); 但依托咪酯低、中、高剂量组大鼠BBB评分高于模型组( $P < 0.05$ ), 脑脊液IL-1 $\beta$ 、IL-18水平低于模型组( $P < 0.05$ ), 脊髓组织NLRP3、Caspase-1 mRNA和蛋白相对表达量低于模型组( $P < 0.05$ ), 均具有剂量依赖性。**结论** 依托咪酯可发挥SCI脑保护作用, 其对中枢神经系统损伤的保护作用可能是通过抑制NLRP3/Caspase-1通路活化, 抑制炎症反应实现的。

**关键词:** 脊髓损伤; 依托咪酯; 脑保护; 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3/半胱氨酸天门冬氨酸蛋白酶-1通路; 大鼠

中图分类号: R651.2

文献标识码: A

## Cerebral protective effect of etomidate in rats with spinal cord injury and its mechanism\*

Guang Yang<sup>1</sup>, Fu Yao<sup>2</sup>, Yong-wang Chen<sup>3</sup>, Yu-lin Liu<sup>3</sup>

(1. Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Sichuan Provincial Orthopedic Hospital, Chengdu, Sichuan 610041, China; 3. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the cerebral protective effect of etomidate in rats with spinal cord injury (SCI), and to analyze the underlying mechanism. **Methods** Fifty of the 62 SPF male SD rats were used to establish the SCI models, and the successfully-established rat models ( $n = 48$ ) were randomly divided into model group ( $n = 12$ ), low-dose etomidate group ( $n = 12$ ), medium-dose etomidate group ( $n = 12$ ) and high-dose etomidate group ( $n =$

收稿日期: 2021-10-12

\* 基金项目: 四川省科技计划项目(No. 2019YFS0038)

[通信作者] 刘玉林, E-mail: 1105859368@qq.com; Tel: 13649041745

12). The rest 12 rats were set as sham-operation group where only the T<sub>9</sub> to T<sub>11</sub> vertebral plates were removed without injuring the spinal cord. The low-, medium- and high-dose etomidate groups were injected 0.3 mg/kg, 0.9 mg/kg, and 2.7 mg/kg of etomidate fat emulsion injection, respectively through the tail veins once a day for 4 weeks. The rats in sham-operation group and model group were injected with the same amount of normal saline via tail veins at the same time. The neurobehavioral scores were evaluated after 4 weeks, and the levels of interleukin-1 (IL-1 $\beta$ ) and IL-18 in the cerebral spinal fluid (CSF) were measured via enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Hematoxylin and eosin (HE) staining was used to observe the histopathological changes of the spinal cord in each group. The mRNA levels of NLRP3 and Caspase-1 in spinal cord tissues of rats were detected by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). The protein levels of NLRP3 and Caspase-1 were measured by Western blotting. **Results** Compared with the sham-operation group, the BBB scores were decreased, the levels of IL-1 $\beta$  and IL-18 in CSF were higher, and the mRNA and protein levels of NLRP3 and Caspase-1 in spinal cord tissues were increased in the model group, and low-, medium- and high-dose etomidate groups ( $P < 0.05$ ). However, the BBB scores were higher, and the levels of IL-1 $\beta$  and IL-18 in CSF as well as the mRNA and protein levels of NLRP3 and Caspase-1 in spinal cord tissues were lower in the low-, medium- and high-dose etomidate groups than those in the model group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Etomidate plays a cerebral protective role in SCI, potentially by inhibiting the activation of NLRP3/Caspase-1 pathway and attenuating the inflammatory response.

**Keywords:** spinal cord injury; etomidate; cerebral protection; NLRP3/Caspase-1 pathway; rat

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是常见的中枢神经系统疾病,是各种原因导致椎管内神经结构及其功能损害而引起的脊髓功能障碍,会导致神经系统严重并发症,严重影响患者的生活质量<sup>[1]</sup>。随着我国交通和建筑业的发展,SCI发病率呈逐年上升趋势,其病理生理机制复杂,临床治疗效果非常有限。有研究表明,炎症反应与SCI进展关系密切<sup>[2]</sup>。依托咪酯是一种短效非巴比妥类静脉全身麻醉药物,具有起效快、镇静作用完全、对呼吸循环影响小的特点<sup>[3]</sup>。周小建等<sup>[4]</sup>研究显示,依托咪酯能够抑制SCI后炎性介质水平,进而抑制脊髓继发性损伤。目前依托咪酯对SCI后脑损伤的保护作用研究少见报道,因此本研究探究依托咪酯对SCI大鼠的脑保护作用,以期对SCI后神经功能的恢复治疗提供一定参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

62只12周龄SPF级SD雄性大鼠,体重180~220 g,平均(200 $\pm$ 20)g,购自北京日新科技有限公司。实验动物生产许可证号:SCXK(京)2016-0004,实验动物使用许可证号:SYXK(京)2021-0260。

### 1.2 主要试剂及仪器

依托咪酯脂肪乳注射液(江苏恩华药业股份有限公司,国药准字H20020511),白细胞介素1 $\beta$ (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、白细胞介素18(Interleukin-

18, IL-18)酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(无锡云萃生物科技有限公司),苏木精-伊红(hematoxylin eosin, HE)染色试剂盒(上海恒斐生物科技有限公司),兔抗鼠核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)、半胱氨酸天门冬氨酸蛋白水解酶-1(Caspase-1)多克隆抗体及山羊抗兔HRP二抗(艾美捷科技有限公司)。SorvallWX型超速离心机(北京松信宏泽科技有限公司)。

### 1.3 方法

**1.3.1 SCI模型的复制及分组给药** 大鼠适应性喂养1周后,参考改良Allen's法复制SCI模型大鼠<sup>[5]</sup>。腹腔注射10%戊巴比妥钠麻醉大鼠,取仰卧位固定于手术台上,背部备皮消毒,沿背部中线逐层剥开皮肤去除T<sub>9</sub>~T<sub>11</sub>椎板,以质量为10 g的打击锤,由5.0 cm高处自由落下锥击T<sub>10</sub>脊髓后迅速移开。观察锥击瞬间鼠尾出现痉挛性摆动,双后肢及躯体出现回缩扑动后双后肢出现瘫痪即为模型复制成功。

共复制SCI大鼠50只,死亡2只,成功48只,随机分为模型组及依托咪酯低、中、高剂量组,每组12只。另取12只大鼠作为假手术组,只去除T<sub>9</sub>~T<sub>11</sub>椎板,不进行打击锤锥击,其余操作同模型组。

依托咪酯低、中、高剂量组大鼠分别尾静脉

注射 0.3 mg/kg、0.9 mg/kg、2.7 mg/kg 依托咪酯脂肪乳注射液<sup>[6]</sup>，1 次/d，连续 4 周；假手术组和模型组大鼠同时尾静脉注射等量生理盐水。

**1.3.2 评估各组大鼠神经行为学** 各组大鼠治疗 4 周后，观察大鼠行走，髋、膝、踝关节的协调情况，观察时间 4 min<sup>[7]</sup>，采用 Basso-Beattie-Bresnahan (BBB) 评分观察大鼠神经行为学，分值为 0 ~ 21 分，0 分表示大鼠神经行为功能完全丧失，21 分表示神经行为功能完全正常。

**1.3.3 样本采集** 第 4 周神经行为学评估结束后，采集各组大鼠脑脊液<sup>[8]</sup>。采用 10% 戊巴比妥钠麻醉大鼠后固定在脑立体定位仪上，剪开头颈部皮肤找到寰枕。通过 PE 连接管将 150  $\mu$ L 微量进样器与植入式套管连接在一起，套管穿刺枕大池，抽取 150  $\mu$ L 脑脊液用于 ELISA 检测。

将各组大鼠断颈处死，取损伤区脊髓组织分成 3 部分，其中一部分置于甲醛固定，乙醇脱水、透明、石蜡包埋过夜，连续切片 (6  $\mu$ m 厚)，用于 HE 染色；另两部分保存于液氮中，分别用于实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 和 Western blotting 检测。

**1.3.4 ELISA 检测各组大鼠脑脊液 IL-1 $\beta$ 、IL-18** 用人工脑脊液对样本进行等量稀释，按照 ELISA 试剂盒说明书进行操作，测定各组大鼠脑脊液 IL-1 $\beta$ 、IL-18 水平<sup>[9]</sup>。

**1.3.5 HE 染色观察各组大鼠脊髓组织病理学变化** 取 1.3.3 中各组大鼠部分脊髓组织切片，脱蜡水化进行 HE 染色，以中性树胶封片，光学显微镜下观察组织病理学变化并拍照。

**1.3.6 qRT-PCR 检测各组大鼠脊髓组织 NLRP3、Caspase-1 mRNA 的表达** 提取 1.3.3 中各组大鼠部分脊髓组织总 RNA 并测浓度，以 RNA 为模板逆转录为 cDNA，进行 qRT-PCR 反应<sup>[10]</sup>。总反应体系 20  $\mu$ L：ULtraSYBR mixture 10  $\mu$ L、模板 cDNA 2.0  $\mu$ L、正反向引物各 2.0  $\mu$ L、去离子纯化水 4.0  $\mu$ L。反应条件：95 $^{\circ}$ C 预变性 15 s、60 $^{\circ}$ C 变性 60 s，共 40 个循环。熔解曲线：60 $^{\circ}$ C 至 95 $^{\circ}$ C，每 15 秒升温 0.3 $^{\circ}$ C。qRT-PCR 引物由上海韵泰信息科技有限公司设计并合成，引物序列见表 1。以  $\beta$ -actin 为内参，采用 2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup> 法计算 NLRP3、Caspase-1 mRNA 相对表达量。

**1.3.7 Western blotting 测定各组大鼠脊髓组织**

表 1 qRT-PCR 引物序列

| 基因             | 引物序列                             | 引物长度/bp |
|----------------|----------------------------------|---------|
| NLRP3          | 正向: 5'-TGGAGTTGGGGTTTCTGTA-3'    | 210     |
|                | 反向: 5'-TTCAGTGCACAGGTTCAAGC-3'   |         |
| Caspase-1      | 正向: 5'-GTCAACGGATTTGGTCTGTATT-3' | 465     |
|                | 反向: 5'-AGTCTTCTGGGTGGCAGTGAT-3'  |         |
| $\beta$ -actin | 正向: 5'-TGGACTACCTGCACTCGGAGAA-3' | 100     |
|                | 反向: 5'-CTGCCGCAAAAGGTCTTCATGG-3' |         |

**NLRP3/Caspase-1 通路蛋白的表达** 从液氮中取出剩余部分脊髓组织，制备组织匀浆，加入裂解液并依据蛋白提取试剂盒提取组织总蛋白，BCA 法检测蛋白浓度及纯度，电泳、转膜、封闭，加入一抗 NLRP3、Caspase-1 及内参  $\beta$ -actin，1 : 500 稀释，4 $^{\circ}$ C 过夜，加入 HRP 标记的山羊抗兔二抗 (1 : 1 000) 孵育 1 h。显色、成像，计算蛋白相对表达量<sup>[11]</sup>。

## 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，比较用方差分析，进一步两两比较用 SNK-*q* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠神经行为学评分比较

假手术组、模型组及依托咪酯低、中、高剂量组大鼠 BBB 评分分别为 (25.06  $\pm$  3.76) 分、(9.87  $\pm$  1.47) 分、(13.43  $\pm$  2.05) 分、(16.95  $\pm$  2.55) 分和 (19.87  $\pm$  2.95) 分，经方差分析，差异有统计学意义 ( $F = 57.460$ ,  $P = 0.001$ )。进一步两两比较结果：与假手术组比较，模型组及依托咪酯低、中、高剂量组大鼠 BBB 评分降低 ( $P < 0.05$ )，但依托咪酯低、中、高剂量组大鼠 BBB 评分高于模型组 ( $P < 0.05$ )，具有剂量依赖性。

### 2.2 各组大鼠脑脊液 IL-1 $\beta$ 、IL-18 水平比较

假手术组、模型组及依托咪酯低、中、高剂量组大鼠脑脊液 IL-1 $\beta$ 、IL-18 水平比较，经方差分析，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。进一步两两比较结果：与假手术组比较，模型组及依托咪酯低、中、高剂量组大鼠脑脊液 IL-1 $\beta$ 、IL-18 水平升高 ( $P < 0.05$ )，但依托咪酯低、中、高剂量组大

鼠脑脊液 IL-1 $\beta$ 、IL-18 水平低于模型组, 具有剂量依赖性。见表 2。

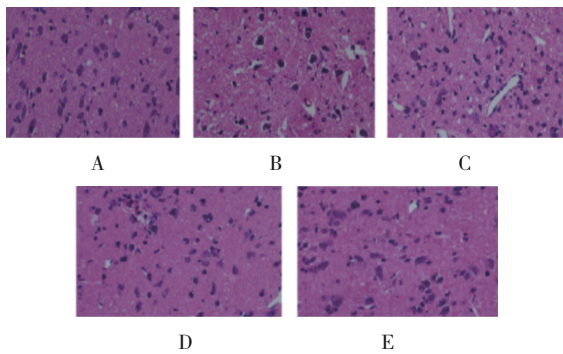
**表 2 各组大鼠脑脊液 IL-1 $\beta$ 、IL-18 水平比较**  
( $n=12$ ,  $\mu\text{g/mL}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | IL-1 $\beta$                        | IL-18                              |
|----------|-------------------------------------|------------------------------------|
| 假手术组     | 172.36 $\pm$ 25.83                  | 265.78 $\pm$ 38.96                 |
| 模型组      | 1 506.25 $\pm$ 150.23 <sup>①</sup>  | 965.82 $\pm$ 145.87 <sup>①</sup>   |
| 依托咪酯低剂量组 | 1 211.77 $\pm$ 181.75 <sup>①②</sup> | 813.25 $\pm$ 121.98 <sup>①②</sup>  |
| 依托咪酯中剂量组 | 825.69 $\pm$ 123.85 <sup>①②③</sup>  | 605.68 $\pm$ 90.08 <sup>①②③</sup>  |
| 依托咪酯高剂量组 | 512.75 $\pm$ 75.89 <sup>①②③④</sup>  | 423.69 $\pm$ 63.56 <sup>①②③④</sup> |
| F 值      | 220.049                             | 96.635                             |
| P 值      | 0.000                               | 0.000                              |

注: ①与假手术组比较,  $P < 0.05$ ; ②与模型组比较,  $P < 0.05$ ; ③与依托咪酯低剂量组比较,  $P < 0.05$ ; ④与依托咪酯中剂量组比较,  $P < 0.05$ 。

### 2.3 各组大鼠脊髓组织病理学变化

假手术组大鼠脊髓结构完整清晰, 细胞形态正常且分布均匀; 模型组大鼠脊髓组织内有大量空腔, 脊髓结构紊乱且有大量炎症细胞浸润, 脊髓神经细胞出现水肿坏死; 与模型组比较, 依托咪酯低、中、高剂量组大鼠脊髓结构紊乱稍减轻, 炎症细胞浸润减少, 且水肿坏死脊髓神经细胞减少, 此种变化程度随浓度增加而更明显。见图 1。



A: 假手术组; B: 模型组; C: 依托咪酯低剂量组; D: 依托咪酯中剂量组; E: 依托咪酯高剂量组。

**图 1 各组大鼠脊髓组织病理学变化 (HE 染色  $\times 400$ )**

### 2.4 各组大鼠脊髓组织 NLRP3 和 Caspase-1 mRNA 相对表达量比较

假手术组、模型组及依托咪酯低、中、高剂量组大鼠脊髓组织 NLRP3 和 Caspase-1 mRNA 相对表达量比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。进一步两两比较结果: 与假手术组比较,

模型组及依托咪酯低、中、高剂量组大鼠脊髓组织 NLRP3 和 Caspase-1 mRNA 相对表达量升高 ( $P < 0.05$ ), 但依托咪酯低、中、高剂量组大鼠脊髓组织 NLRP3 和 Caspase-1 mRNA 相对表达量低于模型组 ( $P < 0.05$ ), 具有剂量依赖性。见表 3。

**表 3 各组大鼠脊髓组织 NLRP3 和 Caspase-1 mRNA 相对表达量比较** ( $n=12$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | NLRP3 mRNA                      | Caspase-1 mRNA                  |
|----------|---------------------------------|---------------------------------|
| 假手术组     | 1.00 $\pm$ 0.15                 | 1.01 $\pm$ 0.16                 |
| 模型组      | 2.35 $\pm$ 0.36 <sup>①</sup>    | 2.11 $\pm$ 0.32 <sup>①</sup>    |
| 依托咪酯低剂量组 | 2.06 $\pm$ 0.31 <sup>①②</sup>   | 1.95 $\pm$ 0.29 <sup>①②</sup>   |
| 依托咪酯中剂量组 | 1.67 $\pm$ 0.26 <sup>①②③</sup>  | 1.63 $\pm$ 0.25 <sup>①②③</sup>  |
| 依托咪酯高剂量组 | 1.33 $\pm$ 0.19 <sup>①②③④</sup> | 1.28 $\pm$ 0.18 <sup>①②③④</sup> |
| F 值      | 50.225                          | 40.745                          |
| P 值      | 0.000                           | 0.000                           |

注: ①与假手术组比较,  $P < 0.05$ ; ②与模型组比较,  $P < 0.05$ ; ③与依托咪酯低剂量组比较,  $P < 0.05$ ; ④与依托咪酯中剂量组比较,  $P < 0.05$ 。

### 2.5 各组大鼠脊髓组织 NLRP3/Caspase-1 通路蛋白相对表达量比较

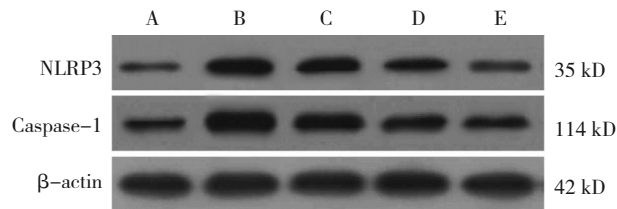
假手术组、模型组及依托咪酯低、中、高剂量组大鼠脊髓组织 NLRP3 和 Caspase-1 蛋白相对表达量比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。进一步两两比较结果: 与假手术组比较, 模型组及依托咪酯低、中、高剂量组大鼠脊髓组织 NLRP3 和 Caspase-1 蛋白相对表达量升高 ( $P < 0.05$ ), 但依托咪酯低、中、高剂量组大鼠脊髓组织 NLRP3 和 Caspase-1 蛋白相对表达量低于模型组 ( $P < 0.05$ ), 具有剂量依赖性。见表 4 和图 2。

**表 4 各组大鼠脊髓组织 NLRP3/Caspase-1 通路蛋白相对表达量比较** ( $n=12$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | NLRP3 蛋白                        | Caspase-1 蛋白                    |
|----------|---------------------------------|---------------------------------|
| 假手术组     | 0.25 $\pm$ 0.04                 | 0.31 $\pm$ 0.05                 |
| 模型组      | 1.28 $\pm$ 0.18 <sup>①</sup>    | 1.17 $\pm$ 0.17 <sup>①</sup>    |
| 依托咪酯低剂量组 | 1.05 $\pm$ 0.16 <sup>①②</sup>   | 0.92 $\pm$ 0.14 <sup>①②</sup>   |
| 依托咪酯中剂量组 | 0.72 $\pm$ 0.11 <sup>①②③</sup>  | 0.73 $\pm$ 0.11 <sup>①②③</sup>  |
| 依托咪酯高剂量组 | 0.51 $\pm$ 0.08 <sup>①②③④</sup> | 0.45 $\pm$ 0.07 <sup>①②③④</sup> |
| F 值      | 130.348                         | 106.606                         |
| P 值      | 0.000                           | 0.000                           |

注: ①与假手术组比较,  $P < 0.05$ ; ②与模型组比较,  $P < 0.05$ ; ③与依托咪酯低剂量组比较,  $P < 0.05$ ; ④与依托咪酯中剂量组比较,  $P < 0.05$ 。





A:假手术组; B:模型组; C:依托咪酯低剂量组; D:依托咪酯中剂量组; E:依托咪酯高剂量组。

图2 各组大鼠脊髓组织NLRP3/Caspase-1通路蛋白的表达

### 3 讨论

SCI是临床常见的中枢神经系统疾病, 具有较高发生率、致残率, 低病死率及年轻化的特点, 目前临床仍无有效治疗手段, 患者近期及远期疗效均不理想<sup>[12]</sup>。有研究表明, SCI病理生理机制复杂, 且SCI往往导致损伤节段以下的神经行为功能障碍, 严重影响患者生活质量, 给社会及家庭造成沉重负担<sup>[13]</sup>。因此探寻有效治疗药物及新型治疗靶点对改善患者预后具有较大意义。依托咪酯是一种非巴比妥类催眠性静脉全身麻醉药物, 是咪唑类衍生物, 安全性大, 是常用的麻醉诱导药物之一<sup>[14]</sup>。有研究结果显示, 依托咪酯能够改善颈髓损伤患者脊髓部分功能, 提高患者生活质量<sup>[15]</sup>。

BBB评分主要是针对截瘫平面以下的神经运动功能进行评价, 用于SCI大鼠后肢运动功能恢复过程评价, 反映SCI病情严重程度<sup>[16]</sup>。本研究复制SCI大鼠模型后, 与假手术组比较, 模型组及依托咪酯低、中、高剂量组大鼠BBB评分降低, 但依托咪酯低、中、高剂量组大鼠BBB评分高于模型组, 具有剂量依赖性, 说明依托咪酯可能对SCI大鼠中枢神经系统具有保护作用, 即发挥脑保护作用, 进而有助于脊髓神经运动功能的再生及恢复。有研究表明, 早期微循环障碍所致炎症级联反应可能在继发性SCI中发挥关键作用; IL-1 $\beta$ 、IL-18均是具有多种生物学功能的炎症细胞因子, 可促进神经元及神经胶质细胞凋亡, 进而加重SCI继发性损伤<sup>[17]</sup>。锁志刚等<sup>[18]</sup>研究显示, IL-18在SCI大鼠脊髓组织中高表达, 促进SCI继发性损伤。本研究结果显示, 与假手术组比较, 模型组及依托咪酯低、中、高剂量组大鼠脑脊液IL-1 $\beta$ 、IL-18水平升高; 但依托咪酯低、中、高剂量组大鼠脑脊液IL-1 $\beta$ 、IL-18水平低于模型组, 具有剂量依赖性, 说明依托咪酯可能通过抑制炎症反应进而发挥脑

保护作用。

NLRP3是一种多蛋白复合物, NLRP3炎症小体受到刺激后可剪切Caspase-1, 促使Caspase-1活化, 活化的Caspase-1进一步活化下游蛋白, 进而促使大量炎症因子如IL-1 $\beta$ 、IL-18等释放, 加重炎症反应<sup>[19]</sup>。蒋伟宇等<sup>[20]</sup>研究显示, 抑制NLRP3/Caspase-1通路活化, 可促进SCI兔神经功能的恢复。本研究结果显示, 与假手术组比较, 模型组及依托咪酯低、中、高剂量组大鼠脊髓组织NLRP3和Caspase-1蛋白相对表达量升高; 但依托咪酯低、中、高剂量组大鼠脊髓组织NLRP3和Caspase-1蛋白相对表达量低于模型组, 具有剂量依赖性。说明依托咪酯可能通过抑制NLRP3/Caspase-1通路活化, 抑制炎症反应, 进而发挥脑保护作用。

综上所述, 依托咪酯发挥SCI脑保护作用可能是通过抑制NLRP3/Caspase-1通路活化, 抑制炎症反应实现的。然而本研究并未能明确依托咪酯对NLRP3/Caspase-1通路的具体调控作用, 后期应进行深入阐述。

### 参考文献:

- [1] ANJUM A, YAZID M D, FAUZI DAUD M, et al. Spinal cord injury: pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*. 2020, 21(20): 7533-7539.
- [2] 孙建威, 杨新明, 张瑛. 丙戊酸钠联合甲强龙对大鼠脊髓损伤的影响及其机制[J]. *中华解剖与临床杂志*, 2021, 26(2): 214-222.
- [3] 高特生, 张树保, 王寿根, 等. 瑞芬太尼复合依托咪酯在老年患者肩关节脱位手法复位中的应用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(1): 83-84.
- [4] 周小建, 陶熔. 依托咪酯和异丙酚对兔脊髓损伤后炎性介质的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2010, 13(13): 22-23.
- [5] 董贤慧, 谢红林, 贺小平, 等. 补阳还五汤对脊髓损伤大鼠脊髓组织Caspase-3表达的影响[J]. *广东医学*, 2015, 36(1): 55-57.
- [6] 张日英, 邓劲松, 李波, 等. 依托咪酯乳剂全凭静脉全麻在心脏手术中的临床应用[J]. *中国心血管病研究*, 2013, 11(9): 669-671.
- [7] MOLINA A I, CRISTANTE A F, de BARROS FILHO T E P, et al. A computerized system for the application of basso, beattie and bresnahan scale in wistar rats[J]. *Acta Ortopédica Brasileira*, 2015, 23(4): 179-183.
- [8] 李家卉, 张敏, 付子豪, 等. 经皮穿刺抽取大鼠脑脊液方法的改良[J]. *中国应用生理学杂志*, 2020, 36(3): 75-82.
- [9] 赵帅杰. 大鼠脑缺血预处理对IL-1 $\beta$ 、IL-18炎症因子的影响[D]. 中国医科大学, 沈阳: 2016.
- [10] 刘金凤, 刘丹彦. 神经病理性痛大鼠脊髓NLRP3炎症小体表达的变化[J]. *中华麻醉学杂志*, 2017, 37(1): 92-95.

- [11] 文洋,鞠科.丙泊酚通过NLRP3/Caspase-1通路对脑缺血大鼠发挥神经保护作用[J].中国药师,2020,23(6):76-81.
- [12] KIRSHBLUM S, SNIDER B, RUPP R, et al. International standards committee of asia and iscos. updates of the international standards for neurologic classification of spinal cord injury: 2015 and 2019[J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2020, 31(3): 319-330.
- [13] LI Y, RITZEL R M, KHAN N, et al. Delayed microglial depletion after spinal cord injury reduces chronic inflammation and neurodegeneration in the brain and improves neurological recovery in male mice[J]. Theranostics, 2020, 10(25): 11376-11403.
- [14] 刘超,徐彤彤,王铭真,等.丙泊酚、依托咪酯和乳化异氟烷诱导对乳化异氟烷维持麻醉犬效果及心电图的影响[J].南京农业大学学报,2020,43(2):292-299.
- [15] 丁娜,高岱杰,刘超,等.依托咪酯应用于颈髓损伤嗅鞘细胞移植全麻诱导的疗效观察[J].中国误诊学杂志,2010,10(7):1559-1560.
- [16] 马善峰,马奎,吕合作.运动诱发电位和BBB评分在大鼠脊髓损伤功能评价中的相关性研究[J].中华解剖与临床杂志,2019,24(3):299-304.
- [17] CHEN J, CHEN Y Q, SHI Y J, et al. VX-765 reduces neuroinflammation after spinal cord injury in mice[J]. Neural Regen Res, 2021, 16(9): 1836-1847.
- [18] 锁志刚,丁惠强,飞翔,等.Caspase-1及其下游炎症因子在大鼠脊髓损伤中的表达及意义[J].宁夏医科大学学报,2011,33(1):48-52.
- [19] RUI W J, LI S, XIAO H, et al. Baicalein attenuates neuroinflammation by inhibiting NLRP3/Caspase-1/GSDMD pathway in MPTP induced mice model of Parkinson's disease[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2020, 23(11): 762-73.
- [20] 蒋伟宇,胡旭栋,陈云琳,等.白藜芦醇抑制脊髓损伤兔的NLRP3炎症小体活化[J].中国临床药理学与治疗学,2020,25(8):850-856.

(童颖丹 编辑)

**本文引用格式:** 杨光,姚富,陈永旺,等.依托咪酯对脊髓损伤大鼠的脑保护作用及其机制研究[J].中国现代医学杂志,2022,32(6):32-37.

**Cite this article as:** YANG G, YAO F, CHEN Y W, et al. Cerebral protective effect of etomidate in rats with spinal cord injury and its mechanism[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(6): 32-37.