

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.08.006
文章编号: 1005-8982 (2023) 08-0031-06

实验研究·论著

右美托咪定对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征大鼠 海马神经元凋亡的影响及其机制研究*

刘廪¹, 钱龙², 赵凯¹, 朱江¹

(1. 苏州大学附属第二医院 麻醉科, 江苏 苏州 215004; 2. 徐州市肿瘤医院 麻醉科, 江苏 徐州 221005)

摘要: 目的 探究右美托咪定(Dex)对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)大鼠海马神经元凋亡的影响, 并分析其作用机制。**方法** 45只SD雄鼠随机选取10只作为对照组, 其余大鼠复制OSAS模型, 5只大鼠窒息死亡, 剩余30只大鼠成功复制OSAS模型并随机分为OSAS组及Dex高、低剂量组, 每组10只。Dex高、低剂量组分别腹腔注射Dex 2.5、0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 对照组与OSAS组给予等剂量的生理盐水。连续干预4周后, 采用神经监测仪监测大鼠呼吸暂停情况、平均及最低血氧饱和度, 苏木精-伊红染色观察海马组织CA1区病理学改变, 流式细胞术检测大鼠海马组织神经元凋亡, Western blotting检测核因子E2相关因子2(Nrf2)/血红素氧合酶1(HO-1)通路相关蛋白的表达。**结果** 与对照组比较, OSAS组呼吸暂停次数增多($P < 0.05$), 平均及最低血氧饱和度降低($P < 0.05$), 细胞凋亡率升高($P < 0.05$), Nrf2、缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)及HO-1蛋白相对表达量升高($P < 0.05$); 与OSAS组比较, Dex高、低剂量组呼吸暂停次数减少($P < 0.05$), 平均及最低血氧饱和度升高($P < 0.05$), 细胞凋亡率降低($P < 0.05$), Nrf2、HIF-1 α 及HO-1蛋白相对表达量降低($P < 0.05$); 与Dex低剂量组比较, Dex高剂量组呼吸暂停次数减少($P < 0.05$), 平均及最低血氧饱和度升高($P < 0.05$), 细胞凋亡率降低($P < 0.05$), Nrf2、HIF-1 α 及HO-1蛋白相对表达量降低($P < 0.05$)。**结论** Dex能够改善OSAS大鼠呼吸暂停及血氧饱和度, 抑制海马神经元凋亡, 其机制可能与Nrf2/HO-1通路有关。

关键词: 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 右美托咪定; 海马组织; 神经元凋亡; 核因子E2相关因子2/血红素氧合酶1通路; 大鼠

中图分类号: R766

文献标识码: A

Effect of dexmedetomidine on apoptosis of hippocampal neurons in rats with obstructive sleep apnea syndrome and its mechanism*

Liu Lin¹, Qian Long², Zhao Kai¹, Zhu jiang¹

(1. Department of Anesthesiology, The Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215004, China; 2. Department of Anesthesiology, Xuzhou Cancer Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221005, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of dexmedetomidine (Dex) on the apoptosis of hippocampal neurons in rats with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), and to analyze its mechanism. **Methods** Ten of 45 male SD rats were randomly selected as the control group, and the rest of the rats were used to establish the OSAS models. Five rats died of asphyxiation, and the remaining 30 rats were successfully established as OSAS models and were randomly divided into OSAS group, and high-dose and low-dose Dex groups, with 10 rats in each group. Rats in high-dose and low-dose Dex groups were intraperitoneally injected with Dex at a dose of 2.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ and 0.5 $\mu\text{g}/$

收稿日期: 2022-10-11

* 基金项目: 江苏省自然科学基金(No: BK20190190)

[通信作者] 朱江, E-mail: zhujiangsz@126.com; Tel: 13962153438

(kg·d), respectively, while those in the control group and OSAS group were given the same dose of normal saline. After 4 weeks of continuous intervention, the rats were monitored for apnea, and average and minimum blood oxygen saturation with a neuromonitor. HE staining was used to observe the pathological changes in the CA1 region of the hippocampus. Flow cytometry was used to detect the apoptosis of neurons in the hippocampus of the rats. Western blotting was used to detect the expressions of proteins associated with the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)/ heme oxygenase-1 (HO-1) pathway. **Results** Compared with the control group, the number of apnea in the OSAS group increased ($P < 0.05$), the average and minimum blood oxygen saturation decreased ($P < 0.05$), the neuronal apoptosis rate increased ($P < 0.05$), and the protein expressions of Nrf2, hypoxia-inducible factor 1- α (HIF-1 α) and HO-1 were up-regulated ($P < 0.05$). Compared with the OSAS group, the number of apnea decreased ($P < 0.05$), the average and minimum blood oxygen saturation increased ($P < 0.05$), the neuronal apoptosis rate decreased ($P < 0.05$), and the protein expressions of Nrf2, HIF-1 α and HO-1 were down-regulated in the high-dose and low-dose Dex groups ($P < 0.05$). Compared with the low-dose Dex group, the number of apnea decreased ($P < 0.05$), the average and minimum blood oxygen saturation increased ($P < 0.05$), the neuronal apoptosis rate decreased ($P < 0.05$), and the protein expressions of Nrf2, HIF-1 α and HO-1 were down-regulated in the high-dose Dex groups ($P < 0.05$). **Conclusions** Dex can improve apnea and blood oxygen saturation in OSAS rats, and inhibit the apoptosis of hippocampal neurons. The mechanism may be related to the intervention on Nrf2/HO-1 pathway.

Keywords: obstructive sleep apnea syndrome; dexmedetomidine; hippocampus; neuronal apoptosis; nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1 pathway; rat

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 是指睡眠时由于上气道阻塞、塌陷导致呼吸暂停, 临床表现为打鼾、呼吸暂停、嗜睡等, 多发人群为肥胖或超重的男性^[1]。目前 OSAS 的作用机制尚不完全清楚, 临床无有效治疗药物, 主要以解除呼吸暂停, 提高睡眠质量为主, 以期减少夜间低氧和高碳酸血症等并发症的发生^[2-3], 因此寻找治疗 OSAS 的有效药物具有重要意义。右美托咪定 (Dexmedetomidine, Dex) 是一种 α_2 -肾上腺素受体激动剂, 临床作为全身麻醉中的镇定、止痛、抗焦虑药物^[4]。有研究显示, Dex 对肺、心肌及神经缺氧损伤均有一定的保护作用, 因此推测 Dex 对 OSAS 患者脑组织也具有一定的保护作用^[5-6]。OSAS 患者因多次暂时性呼吸暂停, 导致机体缺氧, 由于海马 CA1 区对暂时性缺氧较为敏感, 易导致结构功能受损, 细胞凋亡^[7]。目前 Dex 治疗 OSAS 的作用机制尚不清楚, 基于此, 本研究旨在探究 Dex 对 OSAS 大鼠海马神经元凋亡的影响, 并分析其作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF 级 SD 雄性大鼠 45 只, 体质量 183 ~ 235 g, 平均 (209 ± 13) g, 8 周龄, 由中国科学院动物研究所提供, 实验动物生产许可证号: SCXK (京) 2021-

0012; 实验动物使用许可证号: SYXK (京) 2021-0063; 本研究经医院医学伦理委员会批准。

1.2 主要试剂与仪器

1.2.1 药物 右美托咪定注射液 (泰州扬子江药业集团有限公司, 国药准字 H20183220, 规格: 1 mL: 0.1 mg)。

1.2.2 材料 戊巴比妥钠 (陕西立众制药有限公司, 国药准字 H20046693, 规格: 15 mg, CAS 号: 57-33-0), 医用透明质酸钠 (上海阿拉丁生化科技股份有限公司, 国械注进 20153653178, 规格: 1.0 mL), 核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2), 缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducing factor 1 α , HIF-1 α), 血红素氧合酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) 及内参兔抗鼠一抗及羊抗兔二抗购自台湾 Abnova 公司。

1.2.3 仪器 神经监护仪 (型号: NSD-7101, 深圳市德力凯医疗设备股份有限公司), 大鼠脉搏血氧监护仪 (型号: MouseOX, 上海玉研科学仪器有限公司), 流式细胞仪 (型号: 202201123, 美国 BD 公司), 电泳仪电源 (型号: KEEBIO-600N, 上海金鹏分析仪器有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 大鼠分组及模型复制 45 只 SD 雄鼠随机选取 10 只作为对照组, 其余大鼠复制 OSAS 模型。

大鼠腹腔注射2%戊巴比妥钠麻醉后固定,用鼻镜打开大鼠口腔,暴露咽腔,将医用透明质酸钠注射于口腔内多处部位,包括:舌腭弓(双侧)、咽腭弓及舌根处等,注射处需可见局部突起。操作过程需一直牵引大鼠舌头,避免窒息导致死亡,透明质酸钠注射过程中同时观察大鼠的呼吸情况,若大鼠出现呼吸停止,立即暂停注射(采用神经监护仪的口鼻气流热敏传导器持续监测大鼠呼吸情况)。当大鼠胸腹式呼吸运动正常,并存在口鼻处呼吸波消失持续 > 2.5 s,则判定OSAS模型复制成功^[8]。模型复制过程中5只大鼠因局部突起阻塞咽喉,导致窒息死亡,其余30只大鼠模型复制成功,并随机分为OSAS组及Dex高、低剂量组,每组10只。

1.3.2 药物处理 OSAS模型复制成功后,根据人与实验动物药物剂量换算系数^[9]进行换算,Dex高、低剂量组分别腹腔注射Dex 2.5、0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,对照组和OSAS组给予等量的生理盐水,连续干预4周。

1.3.3 样本采集 药物干预完成次日,各组大鼠进行呼吸情况及血氧饱和度监测,所有大鼠腹腔注射2%戊巴比妥钠麻醉后处死,取出脑组织。取部分海马组织,剪碎后经胰酶消化处理,经消化、过滤、离心后进行培养,得到神经元,用于细胞凋亡检测。取出右侧脑组织,分离视交叉神经后约1~4 cm处的脑组织,取冠状切面浸泡于4%中性甲醛中固定,用于苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色。各组随机5只大鼠,取其左侧部分海马组织迅速置于液氮中冷冻保存,用于检测蛋白相对表达量。

1.3.4 大鼠呼吸暂停次数及血氧饱和度监测 统计2 h内大鼠脉搏血氧监护仪监测的呼吸频率、幅度及血氧饱和度(包括平均及最低血氧饱和度),统计大鼠呼吸暂停次数,呼吸波消失持续 > 2.5 s视为1次呼吸暂停(胸腹式呼吸正常)。

1.3.5 大鼠海马组织HE染色 取各组固定好的海马组织,酒精梯度脱水,二甲苯透明处理,将处理好的海马组织置于石蜡溶液中包埋,凝固后做海马组织冠状切片,厚度约5 μm ,苏木精染色,于光镜下观察海马组织病理学改变^[10]。

1.3.6 流式细胞术检测大鼠海马组织神经元凋亡 将各组神经元浓度调整为 1×10^6 个/mL,取200 μL

细胞悬液,分别加入5 μL 荧光标记的磷脂结合蛋白及5 μL 聚酰亚胺,混匀后避光孵育20 min,低速离心后收集神经元,加入150 μL PBS冲洗液重悬,采用流式细胞仪检测神经元凋亡情况。细胞凋亡率=早期凋亡率+中晚期凋亡率^[11]。

1.3.7 Western blotting检测大鼠海马组织NF- κB /HO-1通路蛋白的表达 取冷冻保存的海马组织,研磨成粉后加入适量冲洗液,混匀后制成匀浆,加入裂解液促使海马组织细胞裂解,采用免疫电泳分离蛋白条带,转膜法将条带转移至硝酸纤维素膜,封闭1 h后分别加入Nrf2、HIF-1 α 、HO-1及内参一抗、二抗(一抗1:500稀释;二抗1:1 000稀释),显影、定影处理后根据目的蛋白表达量=目的蛋白灰度值/GAPDH灰度值,计算目的蛋白相对表达量^[12]。

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,两两比较用LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠呼吸暂停次数比较

对照组、OSAS组、Dex低剂量组及Dex高剂量组大鼠呼吸暂停次数分别为 (0.91 ± 0.12) 次、 (5.47 ± 0.70) 次、 (3.26 ± 0.41) 次和 (1.95 ± 0.28) 次,经方差分析,差异有统计学意义($F = 205.923, P = 0.000$)。与对照组比较,OSAS组、Dex低剂量组及Dex高剂量组呼吸暂停次数增加($P < 0.05$),与OSAS组比,Dex高、低剂量组呼吸暂停次数减少($P < 0.05$);与Dex低剂量组比较,Dex高剂量组呼吸暂停次数减少($P < 0.05$)。

2.2 各组大鼠平均及最低血氧饱和度比较

对照组、OSAS组、Dex低剂量组及Dex高剂量组大鼠平均及最低血氧饱和度比较,经方差分析,差异均有统计学意义($F = 72.320$ 和 70.155 ,均 $P = 0.000$)。与对照组比较,OSAS组、Dex低剂量组及Dex高剂量组平均及最低血氧饱和度降低($P < 0.05$);与OSAS组比较,Dex高、低剂量组平均及最低血氧饱和度升高($P < 0.05$);与Dex低剂量组比较,Dex高剂量组平均及最低血氧饱和度升高($P < 0.05$)。见表1。

表 1 各组大鼠平均及最低血氧饱和度比较
(n=10, %, $\bar{x} \pm s$)

组别	平均血氧饱和度	最低血氧饱和度
对照组	95.37 ± 1.75	86.88 ± 2.11
OSAS组	85.05 ± 2.06 ^①	74.95 ± 1.67 ^①
Dex 低剂量组	88.64 ± 1.73 ^{①②}	78.33 ± 2.08 ^{①②}
Dex 高剂量组	93.27 ± 1.59 ^{①②③}	82.70 ± 1.95 ^{①②③}
F 值	72.320	70.155
P 值	0.000	0.000

注：①与对照组比较, P<0.05; ②与 OSAS 组比较, P<0.05; ③与 Dex 低剂量组比较, P<0.05。

2.3 各组大鼠海马组织病理学变化

对照组神经元结构清晰、完整, 排列紧密、整齐; OSAS 组神经元体积缩小, 细胞核固缩或裂解, 细胞排列稀疏紊乱, 细胞间隙增大; 与 OSAS 组相比, Dex 高、低剂量组神经元体积增加, 细胞核固缩或裂解情况减少, 细胞排列情况改善, 其中 Dex 高剂量组改善更明显。见图 1。

2.4 各组大鼠海马组织神经元凋亡情况比较

对照组、OSAS 组、Dex 低剂量组及 Dex 高剂量组大鼠神经元凋亡率分别为 (16.15 ± 1.96)%、(41.08 ± 4.26)%、(31.75 ± 3.58)% 和 (23.80 ± 2.49)% , 经方差分析, 差异均有统计学意义 (F=181.238, P=0.000)。与对照组比较, OSAS 组、Dex 低剂量组及 Dex 高剂量

组细胞凋亡率升高 (P<0.05); 与 OSAS 组比较, Dex 高、低剂量组细胞凋亡率降低 (P<0.05); 与 Dex 低剂量组比较, Dex 高剂量组细胞凋亡率降低 (P<0.05)。见图 2。

2.5 各组大鼠海马组织 Nrf2/HO-1 通路蛋白相对表达量比较

对照组、OSAS 组、Dex 低剂量组及 Dex 高剂量组大鼠 Nrf2、HIF-1α 及 HO-1 蛋白相对表达量比较, 经方差分析, 差异均有统计学意义 (F=12.859、30.285 和 37.704, 均 P=0.000)。与对照组比较, OSAS 组、Dex 低剂量组及 Dex 高剂量组 Nrf2、HIF-1α 及 HO-1 蛋白相对表达量升高 (P<0.05); 与 OSAS 组比较, Dex 高、低剂量组 Nrf2、HIF-1α 及 HO-1 蛋白相对表达量降低 (P<0.05); 与 Dex 低剂量组比较, Dex 高剂量组 Nrf2、HIF-1α 及 HO-1 蛋白相对表达量降低 (P<0.05)。见表 2 和图 3。

3 讨论

OSAS 易导致患者睡眠期间出现短暂的呼吸暂停, 导致大脑不断重复缺氧、复氧, 引起脑组织出现不同程度的氧化应激损伤, 产生多种心脑血管并发症^[13]。秦靖婷^[14]实验发现 OSAS 大鼠肺组织 HO-1 和细胞核内 Nrf2 表达明显升高, 因此推测 Nrf2、HO-1 参与 OSAS 的发生、发展。Dex 是临床常用的镇定药物, 对 α2-肾上腺素受体具有高度敏感性, 在多种器

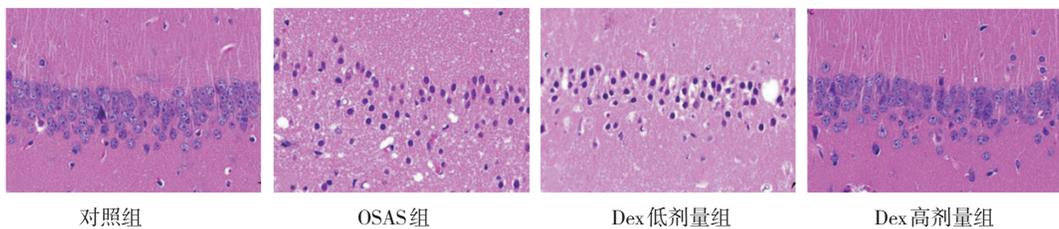


图 1 各组大鼠海马组织病理切片 (HE 染色 × 400)

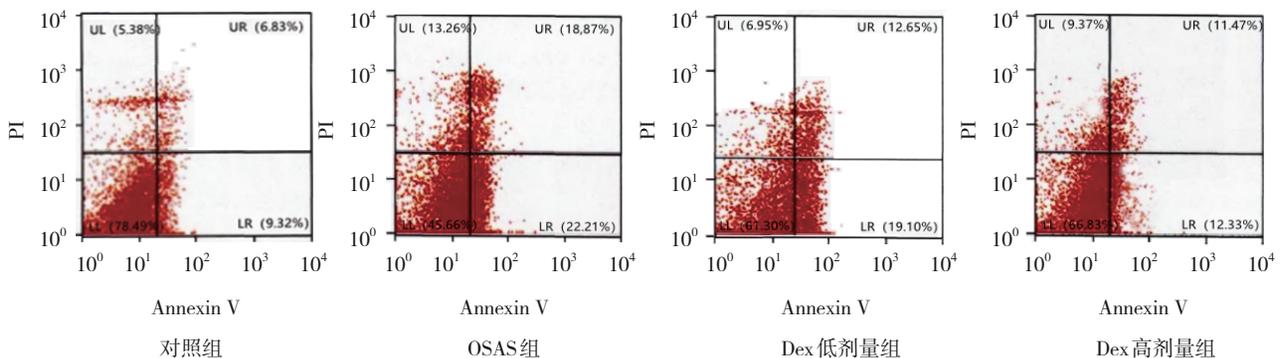
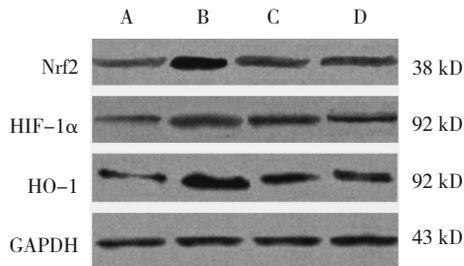


图 2 各组大鼠海马组织神经元流式图

表 2 各组大鼠海马组织 Nrf2、HIF-1 α 和 HO-1 通路蛋白相对表达量比较 ($n=5, \bar{x} \pm s$)

组别	Nrf2	HIF-1 α	HO-1
对照组	0.95 \pm 0.10	0.79 \pm 0.09	0.71 \pm 0.08
OSAS 组	1.42 \pm 0.16 ^①	1.39 \pm 0.14 ^①	1.59 \pm 0.17 ^①
Dex 低剂量组	1.15 \pm 0.13 ^{①②}	1.22 \pm 0.13 ^{①②}	1.21 \pm 0.13 ^{①②}
Dex 高剂量组	1.04 \pm 0.11 ^{①②③}	0.88 \pm 0.09 ^{①②③}	1.13 \pm 0.12 ^{①②③}
F 值	12.859	30.285	37.704
P 值	0.000	0.000	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与 OSAS 组比较, $P < 0.05$; ③与 Dex 低剂量组比较, $P < 0.05$ 。



A: 对照组; B: OSAS 组; C: Dex 低剂量组; D: Dex 高剂量组。

图 3 各组海马组织 Nrf2、HIF-1 α 及 HO-1 蛋白的表达

官的氧化应激损伤中均有明显的保护作用,目前 Dex 已在部分 OSAS 的治疗中应用,但其作用机制尚不清楚^[15]。相关研究显示, Dex 能够通过 Nrf2/HO-1 通路,对缺氧损伤、肺损伤等多种氧化应激损伤起到保护作用,因此推测 Dex 对 OSAS 大鼠的影响可能与 Nrf2/HO-1 通路有关^[16-17]。

本研究通过复制 OSAS 大鼠模型,探究 Dex 对 OSAS 大鼠的影响,以及与 Nrf2/HO-1 通路的关系,以期为 OSAS 提供新的研究方向。本研究结果表明, OSAS 大鼠睡眠期会反复出现呼吸暂停,血氧饱和度降低,由于多次缺氧造成活性氧累积,引起海马组织神经元线粒体自噬,加重神经元凋亡。经 Dex 干预后,呼吸暂停次数减少,平均及最低血氧饱和度升高,细胞凋亡率降低,表明 Dex 能够改善睡眠呼吸暂停及血氧饱和度,同时抑制缺氧诱导的神经元凋亡,且呈剂量依赖。但有研究显示,高累积浓度的 Dex 不仅降低对神经元的保护作用,而且进一步促进神经元凋亡,因此,临床使用 Dex 时,应注意总剂量的控制。

Nrf2/HO-1 通路是重要的抗氧化应激通路,能够降低氧化应激反应引起的组织损伤。杨春梅等^[18]研

究显示, Dex 能够抑制机体炎症反应,对小胶质细胞氧糖剥夺-复氧复糖损伤起到一定的保护作用,其作用机制可能与 Nrf2/HO-1 通路有关。国外研究显示, Dex 能够激活 $\alpha 2$ -AR,通过 Nrf2/ARE 通路抑制脑组织的氧化应激反应,减少神经元凋亡,对脑组织起到保护作用^[19]。本研究结果显示, OSAS 组 Nrf2、HIF-1 α 及 HO-1 蛋白相对表达量升高,表明 OSAS 能够激活 Nrf2/HO-1 通路,激活机体的氧化应激反应,造成脑组织损伤,诱导海马组织神经元凋亡。正常情况下 Nrf2 在细胞质中, OSAS 引起机体氧化应激反应, Nrf2 进入细胞核,激活下游 HIF-1 α 、HO-1 等抗氧化应激元件,促进 HIF-1 α 、HO-1 的转录、表达^[20]。在 Dex 干预后, Nrf2、HIF-1 α 及 HO-1 蛋白相对表达量降低,其中高剂量 Dex 干预后, Nrf2/HO-1 通路相关蛋白相对表达量降低更明显,表明 Dex 能够抑制 Nrf2/HO-1 通路,抑制 Nrf2 向细胞核转移,下游 HIF-1 α 及 HO-1 蛋白相对表达量降低,抑制氧化应激反应,减少海马神经元凋亡,发挥保护脑组织的作用,从而改善呼吸氧合作用。

Dex 能够改善 OSAS 大鼠呼吸暂停及血氧饱和度,抑制海马神经元凋亡,其机制可能与 Nrf2/HO-1 通路有关。未来通过 Nrf2/HO-1 通路抑制剂或激活剂,可进一步探究 Dex 对 Nrf2/HO-1 通路的调控作用。

参 考 文 献 :

- [1] LEE J J, SUNDAR K M. Evaluation and management of adults with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Lung, 2021, 199(2): 87-101.
- [2] OSTROUMOVA O D, ISAEV R I, KOTOVSKAYA Y V, et al. Drugs affecting obstructive sleep apnea syndrome[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2020, 120(9. Vyp. 2): 46-54.
- [3] 陈辉, 张冬花, 刘虹宏, 等. 心率变异性指标对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的辅助诊断价值[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(5): 623-625.
- [4] 肖鹏, 曹磊, 姚立群, 等. 右美托咪定联合区域神经阻滞镇痛对老年骨科手术患者术后镇痛镇静效果及生活质量的影响[J]. 中国药业, 2022, 31(11): 93-96.
- [5] 姜巧巧, 詹海婷, 邓莉, 等. 右美托咪定联合丙泊酚对体外循环下心脏瓣膜置换术患者心肌损伤、肾功能和细胞免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(11): 2105-2109.
- [6] 陈胜阳, 张永强, 刘俊, 等. 右美托咪定对行非体外循环冠状动脉旁路移植术患者肺损伤及血清白细胞介素-10、肿瘤坏死因子- α 和克拉拉细胞蛋白 16 水平的影响[J]. 新乡医学院学报,

- 2021, 38(9): 828-833.
- [7] 王玲, 王袁, 张嘉宾, 等. 依达拉奉对间歇低氧大鼠海马神经细胞凋亡及凋亡相关蛋白表达的影响[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2021, 20(9): 632-636.
- [8] 杨蕾, 胡滢洁, 张孝文. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征动物模型的建立方法[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 26(12): 569-572.
- [9] 熊远珍. 实验动物与人用药量的新换算[J]. 江西医学院学报, 1997, 39(4): 41.
- [10] 崔盼盼. VitD--BDNF--ERK 通路在 OSAHS 大鼠海马组织中表达的研究[D]. 济南: 山东大学, 2021.
- [11] 卢亚凤, 殷梅. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征对大鼠海马神经细胞线粒体自噬相关蛋白表达的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(11): 57-61.
- [12] ZHANG C L, REN L, ZOU M Y, et al. Dexmedetomidine attenuates total body radiation-induced acute liver injury in mice through the Nrf2/HO-1 pathway[J]. Clin Lab, 2022, 68(8): 220310.
- [13] 周安成, 刘少峰. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征应激反应相关调控通路研究进展[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 44(5): 279-282.
- [14] 秦靖婷. 睡眠呼吸暂停模式间歇低氧大鼠肺局部炎症损伤机制的研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2016.
- [15] TASBIHGOU S R, BARENDIS C R M, ABSALOM A R. The role of dexmedetomidine in neurosurgery[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2021, 35(2): 221-229.
- [16] 闫焱, 余守章. 右美托咪定调控 Nrf2/HO-1 信号通路对气腹大鼠肺脏氧化应激损伤的保护作用[J]. 广东医学, 2019, 40(16): 2271-2275.
- [17] PARK Y H, PARK H P, KIM E, et al. The antioxidant effect of preischemic dexmedetomidine in a rat model: increased expression of Nrf2/HO-1 via the PKC pathway[J]. Braz J Anesthesiol, 2021: S0104-0014(21)00331-6. DOI: 10.1016/j.bjane.2021.08.005. Epub ahead of print.
- [18] 杨春梅, 李佩, 于明懂, 等. Nrf2/HO-1 信号通路在右美托咪定减轻小胶质细胞氧糖剥夺-复氧复糖损伤中的作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(2): 251-255.
- [19] XU D M, ZHOU C B, LIN J Y, et al. Dexmedetomidine provides protection to neurons against OGD/R-induced oxidative stress and neuronal apoptosis[J]. Toxicol Mech Methods, 2021, 31(5): 374-382.
- [20] SONG K, SHI J, ZHAN L N, et al. Dexmedetomidine modulates mitochondrial dynamics to protect against endotoxin-induced lung injury via the protein kinase C- α /haem oxygenase-1 signalling pathway[J]. Biomarkers, 2022, 27(2): 159-168.
- (童颖丹 编辑)
- 本文引用格式:** 刘廪, 钱龙, 赵凯, 等. 右美托咪定对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征大鼠海马神经元凋亡的影响及其机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(8): 31-36.
- Cite this article as:** LIU L, QIAN L, ZHAO K, et al. Effect of dexmedetomidine on apoptosis of hippocampal neurons in rats with obstructive sleep apnea syndrome and its mechanism[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(8): 31-36.