doi:10.11659/jjssx.08E024018

·基础研究·

右美托咪定改善心肌缺血/再灌注损伤及其诱导的急性肾损伤机制研究

夏 艳[1],王坤光[2],杜晓宣[1] (1.新疆医科大学第六附属医院麻醉科,新疆 乌鲁木齐 830002;2.新疆昌吉市人民医院麻醉科,新疆 昌吉 831100)

[摘 要] **目的** 探讨右美托咪定(DEX)对心肌缺血/再灌注(I/R)损伤及其诱导的急性肾损伤的影响及机制。**方法** 建立SD大鼠心肌I/R损伤模型,将其分为假手术组(Sham组)、I/R组和DEX治疗组(I/R+DEX组)。超声心动图检测各组大鼠左室射血分数(EF)和短轴缩短率(FS),以评价心功能改变。ELISA法检测各组大鼠血清中肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素(IL)-4、IL-6、IL-17A、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、血肌酐(Scr)和血尿素氮(BUN)含量。TUNEL染色检测各组大鼠心肌组织和肾组织中的细胞凋亡水平。TTC染色检测各组大鼠心肌梗死面积。Western blot实验检测各组大鼠心肌组织和肾组织中核因子-κB(NF-κB)信号通路的p65磷酸化水平(p-p65/p65)和JAK/STAT信号通路中STAT3磷酸化(p-STAT3/STAT3)水平。**结果** 与Sham组相比,I/R组和I/R+DEX组大鼠血清中TNF-α、IL-6、IL-17A、CK-MB、LDH、Scr和BUN含量均明显升高($P<0.05$),而IL-4、EF、FS均显著降低($P<0.05$);与I/R组相比,I/R+DEX组大鼠血清中TNF-α、IL-6、IL-17A、CK-MB、LDH、Scr及BUN含量均明显降低($P<0.05$),但IL-4、EF、FS均显著升高($P<0.05$)。与Sham组相比,I/R组和I/R+DEX组大鼠心肌梗死面积显著扩大($P<0.01$),心肌组织中B细胞淋巴瘤/白血病-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)、裂解型半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cleaved Caspase-3)表达升高($P<0.05$),Bcl-2蛋白表达显著降低($P<0.05$),心肌组织与肾组织中细胞凋亡率及p-p65/p65、p-STAT3/STAT3均显著升高($P<0.05$);与I/R组相比,I/R+DEX组中上述检测指标明显逆转($P<0.05$)。**结论** DEX可通过降低NF-κB和JAK/STAT信号通路的活性,来抑制炎症反应和细胞凋亡,以改善心肌I/R损伤及其诱导的肾损伤。

[关键词] 右美托咪定;心肌缺血/再灌注损伤;急性肾损伤;炎症反应;细胞凋亡

[中图分类号] R743.33 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-08-05

Mechanism of dexmedetomidine improves myocardial ischemia-reperfusion injury and its induced acute kidney injury

XIA Yan[1], WANG Kun-guang[2], DU Xiao-xuan[1] (1.Department of Anesthesiology, the Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang 830002, China; 2. Department of Anesthesiology, Changji People's Hospital in Xingjiang, Changji Xinjiang 831100, China)

Abstract: Objective To investigate the effects and mechanisms of dexmedetomidine (DEX) on myocardial ischemia-reperfusion(I/R) injury and its induced acute kidney injury. **Methods** The myocardial I/R injury model of SD rats was established and divided into the Sham operation group (Sham group), the I/R group and the DEX treatment group (I/R+DEX group). Echocardiography was used to assess the changes in cardiac function by measuring left ventricular ejection fraction (EF) and fractional shortening (FS). ELISA was employed to determine the serum levels of tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin(IL)-4, IL-6, and IL-17A, creatine kinase-MB (CK-MB), lactate dehydrogenase (LDH), serum creatinine (Scr), and blood urea nitrogen (BUN). TUNEL staining was used to assess the apoptosis in myocardial and renal tissues. TTC staining was used to measure myocardial infarction area. Western blot was conducted to detect the phosphorylation level of p65 in the nuclear factor-kappa B (NF-κB) signaling pathway (p-p65/p65) and the phosphorylation level of STAT3 in the JAK/STAT signaling pathway (p-STAT3/STAT3) in the myocardial and renal tissues of rats in each group. **Results** Compared with the Sham group, the I/R and I/R+DEX groups showed significantly increased serum levels of TNF-α, IL-6, IL-17A, CK-MB, LDH, Scr and BUN ($P<0.05$), and decreased levels of IL-4, EF and FS ($P<0.05$). Compared with the I/R group, the I/R+DEX group had significantly lower serum levels of TNF-α, IL-6, IL-17A, CK-MB, LDH, Scr and BUN ($P<0.05$), and higher levels of IL-4, EF and FS ($P<0.05$). Compared with the Sham group, the myocardial infarction areas of rats in the I/R group and the I/R+DEX group were significantly expanded ($P<0.01$), the expressions of B-cell leukemia/lymphoma 2 (Bcl-2) associated X protein (Bax) and cleaved cysteinyl aspartate-specific protease-3 (cleaved Caspase-3) in myocardial tissue were increased ($P<0.05$), and the expressions of Bcl-2 protein were significantly decreased ($P<0.05$), the apoptosis rates and the values of p-P65/p65 and p-STAT3/STAT3 in myocardial tissue and renal tissue were significantly increased ($P<0.05$). Compared with the I/R group, the above-mentioned detection indicators in the I/R+DEX group were

[基金项目] 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2022D01C329)

[通信作者] 杜晓宣,E-mail:mian102@sina.com

significantly reversed (P<0.05). **Conclusion** DEX can inhibit inflammatory responses and apoptosis by reducing the activity of NF-κB and JAK/STAT signaling pathways, thereby improving myocardial I/R injury and the renal injury induced by myocardial I/R injury.

Keywords: dexmedetomidine; myocardial ischemia-reperfusion injury; acute kidney injury; inflammatory response; apoptosis

尽管心肌缺血/再灌注(ischemia-reperfusion,I/R)是挽救心肌存活的关键,但恢复冠脉血流可能导致心肌细胞死亡,即心肌I/R损伤[1]。近年来,药物静脉溶栓和经皮冠状动脉成形术的广泛应用改善了冠心病患者的预后,但继发性心肌I/R损伤限制了这些治疗的成功率[1]。同时,心肌I/R损伤引起的低血压和全身炎症反应可能导致其他器官损伤,其中急性肾损伤是常见并发症,发病率为7.10%~18.69%,可显著增加死亡风险[2-3]。因此,减轻心肌I/R诱导的急性肾损伤至关重要,过度炎症反应和细胞凋亡被认为是关键因素[2,4]。右美托咪定(dexmedetomidine,DEX)是一种具有镇痛和抗交感神经作用的α2肾上腺素受体激动剂,其可能通过抑制炎症细胞因子释放保护多种器官[5-6]。研究表明,DEX在心肌[7-8]和肾脏[9-10]的I/R损伤中显示出可减轻损伤的潜力,但其对心肌I/R诱导的急性肾损伤的作用及机制仍不明确。基于此,本研究探讨了DEX对心肌I/R诱导的急性肾损伤的影响及相关信号通路,以期为临床治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物和主要试剂

60只SPF级成年雄性SD大鼠购自新疆医科大学实验动物中心,体质量(280±30) g。将大鼠置于SPF级饲养环境中,室温22~24 ℃,湿度50%,明暗12 h循环,每笼4只,自由进食和饮水。DEX购自江苏恒瑞医药股份有限公司。血肌酐(serum creatinine,Scr)和血尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)的酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)检测试剂盒购自南京建成生物科技有限公司;2,3,4-氯化三苯基四氮唑(简称TTC)试剂、TUNEL原位凋亡染色试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司;肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB,CK-MB)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)购自南京建成生物科技有限公司;肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、白细胞介素(interleukin,IL)-4、IL-6及IL-17A的ELISA检测试剂盒购自上海源业生物技术有限公司;抗B细胞淋巴瘤/白血病-2(B-cell leukemia/lymphoma 2,Bcl-2)、抗p65、抗裂解型半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cleaved cysteinyl aspartate-specific protease-3,cleaved Caspase-3)和抗信号转导与转录激活子3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)抗体购自美国CST公司;抗磷酸化p65(p-p65)、抗Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein,Bax)、抗磷酸化STAT3(p-STAT3)抗体购自美国Abcam公司。

1.2 大鼠分组和心肌I/R损伤模型的建立

将60只大鼠随机分为假手术组(Sham组)、I/R组和DEX治疗组(I/R+DEX组),每组20只。参考文献[11-12]建立心肌I/R损伤模型:术前24 h禁食限水,正常心电图检测结束后称重。大鼠以50 mg/kg戊巴比妥腹腔注射麻醉,气管插管并使用呼吸机辅助通气。通过左侧第四肋间隙开胸,暴露心脏,结扎左前降支冠状动脉45 min诱导心肌缺血,再解除结扎恢复灌注48 h。成功缺血的标志为左室前壁颜色变暗和心电图ST段抬高。Sham组大鼠不结扎冠状动脉,其他操作相同。I/R+DEX组大鼠在缺血30 min后,腹腔注射10 μg/kg DEX,持续15 min后恢复灌注,以上实验操作均在保温毯上进行,并维持至动物苏醒。Sham组和I/R组大鼠均给予等量生理盐水。本实验经新疆医科大学动物实验中心伦理委员会批准(批准号:IACUC-23101305)。

1.3 超声心动图评估心功能

使用Vevo 770超声系统进行超声心动图检查,评估大鼠心脏功能。具体如下:术后48 h麻醉大鼠后,由专业医生在胸骨旁心脏短轴切面和长轴切面上进行M型超声心动图检查。采用左室射血分数(left ventricular ejection fraction, EF)和短轴缩短率(fractional shortening, FS)评价左心室收缩功能。按照动物编号选取1~6号动物进行检测,取连续3个心动周期的平均值作为最终结果。

1.4 组织学染色

心肌组织的TTC染色:再灌注结束后立即再次结扎左冠状动脉,并注入10 mmol/L伊文思蓝;按照动物编号选取1~3号动物,处死大鼠后取出心脏,制成1 mm厚的左心室切片,用1% TTC溶液在37 ℃避光染色15 min(正常心肌为深红色,梗死心肌为灰白色);将切片固定于4%多聚甲醛溶液中24 h后,用Image J软件测量心肌梗死面积,心肌梗死面积=左心室梗死面积/左心室总面积×100%。

TUNE染色:按照动物编号选取4~6号动物,处死大鼠后取出心脏、肾组织,固定后的心肌和肾组织经石蜡包埋和切片处理后,加入蛋白酶K透化,按TUNEL试剂盒说明书染色;每个切片随机选取10个视

野观察,凋亡细胞核为棕褐色,正常细胞核为浅蓝色,凋亡率=凋亡细胞数/总细胞数×100%。

1.5 生化指标的检测

处死大鼠前经心室取全血,将血液样本经3 000 r/min离心15 min后,取上清,按照动物编号选取前6只动物,参考ELISA试剂盒的说明书检测血清中CK-MB、TNF-α、IL-4、IL-6、IL-17A、LDH、Scr、BUN含量。

1.6 Western blot实验

按照动物编号选取7~12号动物进行检测,使用含蛋白酶抑制剂的RIPA裂解液提取大鼠左心室或肾组织总蛋白,并用BCA法测定蛋白浓度。蛋白样品加热变性后,通过10%SDS-PAGE分离蛋白,并转移至PVDF膜。室温下用5%脱脂奶粉封闭2 h,然后在4 ℃下加入稀释的一抗孵育过夜。一抗包括Bcl-2、Bax、cleaved Caspase-3、p65、p-p65、STAT3、p-STAT3(均为1∶1 000)和β-actin(1∶2 000);接着,加入HRP标记的二抗(1∶5 000)在室温下孵育2 h;最后用增强型化学发光液显影。以β-actin为内参,使用Image J软件进行蛋白条带的灰度分析。

1.7 统计学分析

使用GraphPad Prism 7.0软件进行统计分析。所有实验均单独重复3次,数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较使用*Tukey*或*Dunnett*检验。以$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DEX改善大鼠I/R后心功能损伤

与Sham组相比,I/R组和I/R+DEX组大鼠血清中CK-MB、LDH含量均明显升高($P<0.05$),而EF、FS均显著降低($P<0.05$);与I/R组相比,I/R+DEX组大鼠血清中CK-MB、LDH含量均明显降低($P<0.05$),但EF、FS均显著升高($P<0.05$),见表1。

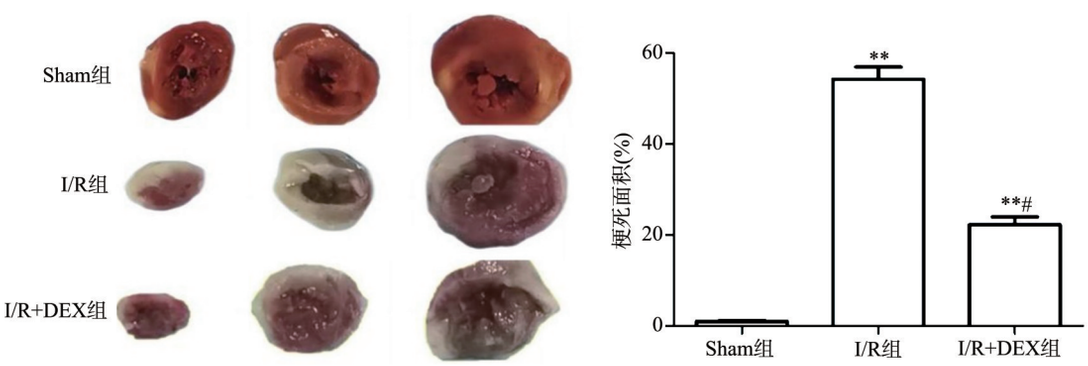
2.2 DEX改善大鼠I/R后心肌梗死面积

TTC染色结果显示,Sham组大鼠心肌组织呈深红色,基本无白色梗死区;与Sham组相比,I/R组和I/R+DEX组大鼠心肌梗死面积显著扩大($P<0.01$);而与I/R组相比,I/R+DEX组大鼠心肌梗死面积明显缩小($P<0.05$),见图1。

表1 各组大鼠ELISA检测结果和超声心动图检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	CK-MB(U/L)	LDH(U/L)	EF(%)	FS(%)
Sham组	48.51±6.27	623.41±90.56	77.58±5.24	80.02±9.17
I/R组	163.84±19.01#	3 574.29±417.60#	33.25±7.31*	37.59±4.25*
I/R+DEX组	107.49±10.22*△	1 895.51±226.59*△	56.49±5.21*△	61.57±7.11*△

*:与Sham组相比,$P<0.05$;#:与Sham组相比,$P<0.01$;△:与I/R组相比,$P<0.05$



**:与Sham组相比,$P<0.01$;#:与I/R组相比,$P<0.05$

图1 TTC染色观察各组大鼠心肌梗死面积

2.3 DEX改善大鼠I/R后心肌组织病理学改变和细胞凋亡

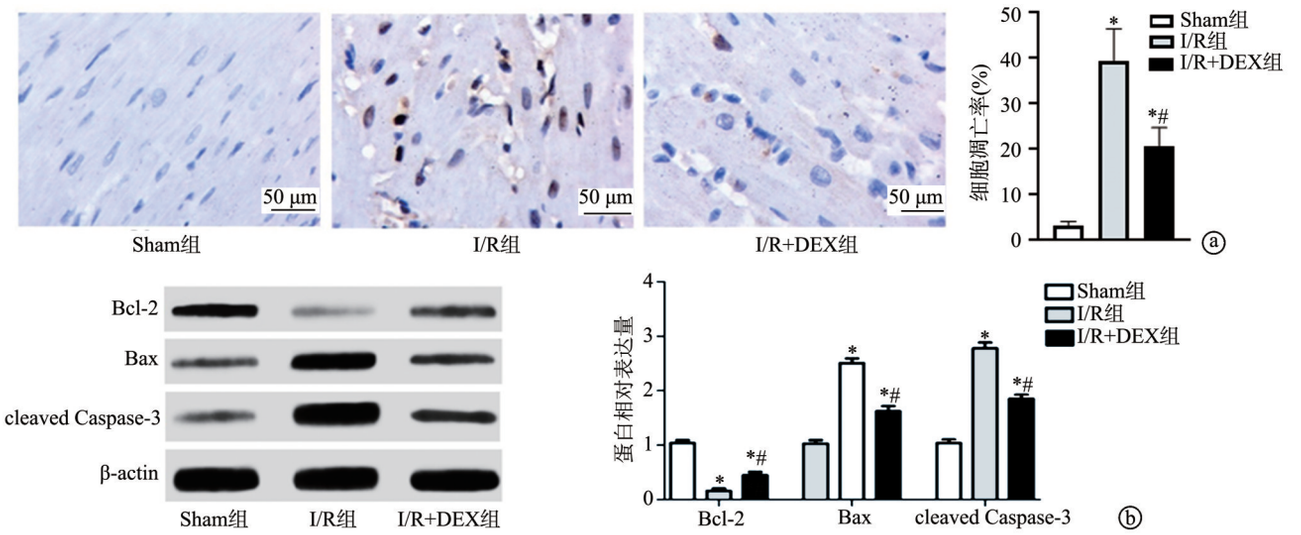
TUNEL染色结果显示,与Sham组相比,I/R组和I/R+DEX组大鼠心肌细胞凋亡率显著升高($P<0.05$);与I/R组相比,I/R+DEX组大鼠心肌细胞凋亡率明显降低($P<0.05$),见图2a。Western blot结果显示,与Sham组相比,I/R组和I/R+DEX组大鼠心肌组织中抗凋亡蛋白Bcl-2表达明显降低($P<0.05$),促凋亡蛋白Bax和cleaved Caspase-3表达显著升高($P<0.05$);而与I/R组相比,I/R+DEX组中Bcl-2表达显著升高($P<0.05$),Bax和cleaved Caspase-3表达显著降低($P<0.05$),见图2b。

2.4 DEX改善大鼠I/R后血清炎症因子的表达

ELISA检测结果显示,与Sham组相比,I/R组和I/R+DEX组大鼠血清中炎症因子TNF-α、IL-6和IL-17A含量显著增加($P<0.05$),IL-4含量显著降低($P<0.05$);与I/R组相比,I/R+DEX组大鼠血清中炎症因子TNF-α、IL-6和IL-17A含量均明显降低($P<0.05$),IL-4含量显著升高($P<0.05$),见表2。

2.5 各组大鼠心肌组织中NF-κB和JAK/STAT信号通路的表达

Western blot检测结果表明,与Sham组相比,I/R组和I/R+DEX组大鼠心肌组织中核因子-κB(nuclear



a:TUNEL染色观察大鼠心肌组织细胞凋亡;b:Western blot检测各组大鼠心肌组织中凋亡相关蛋白Bcl-2、Bax和cleaved Caspase-3的表达 *:与Sham组相比,$P<0.05$;#:与I/R组相比,$P<0.05$

图2 DEX改善各组大鼠心肌细胞的凋亡

表2 ELISA检测各组大鼠血清中炎症因子的表达水平($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

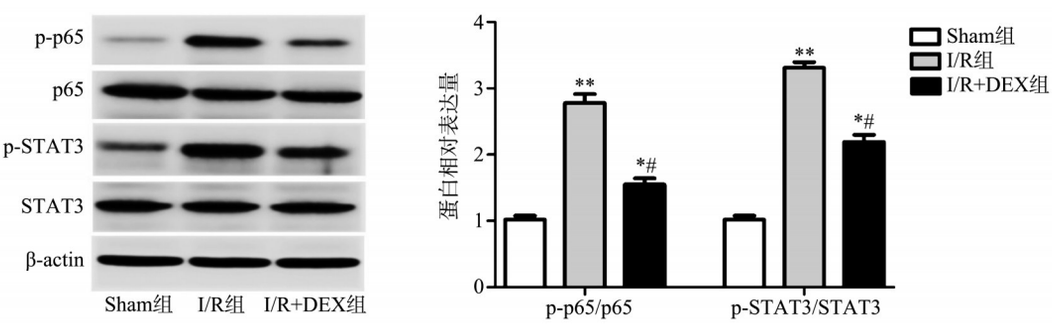
组别	TNF-α	IL-4	IL-6	IL-17A
Sham组	3.87±2.65	40.79±12.33	16.35±11.30	2.65±1.16
I/R组	40.08±8.47$^{\#}$	16.30±8.13*	36.00±8.14$^{\#}$	19.82±7.21$^{\#}$
I/R+DEX组	5.18±2.96$^{*\triangle}$	35.85±9.69$^{*\triangle}$	20.25±7.60$^{*\triangle}$	4.87±1.79$^{*\triangle}$

*:与Sham组相比,$P<0.05$;#:与Sham组相比,$P<0.01$;△:与I/R组相比,$P<0.05$

factor-kappa B,NF-κB)信号通路的p65磷酸化水平(p-p65/p65)和JAK/STAT信号通路中STAT3磷酸化水平(p-STAT3/STAT3)均明显升高($P<0.05$);与I/R组相比,I/R+DEX组大鼠心肌组织中p-p65/p65和p-STAT3/STAT3均显著降低($P<0.05$),见图3。

2.6 DEX改善I/R诱导的大鼠肾组织损伤

ELISA检测结果显示,与Sham组相比,I/R组和I/R+DEX组大鼠血清中Scr和BUN含量均明显升高($P<0.05$);与I/R组相比,I/R+DEX组大鼠血清中Scr和BUN含量均显著降低($P<0.05$),见表3。



*:与Sham组相比,$P<0.05$;**:与Sham组相比,$P<0.01$;#:与I/R组相比,$P<0.05$

图3 Western blot检测各组大鼠心肌组织中NF-κB和JAK/STAT信号通路的蛋白表达

表3 ELISA检测各组大鼠血清中Scr和BUN含量($\bar{x}\pm s$)

组别	Scr(μmol/L)	BUN(mg/dL)
Sham组	15.55±6.54	23.88±7.39
I/R组	59.97±13.41*	66.75±15.15*
I/R+DEX组	20.24±8.02$^{*\#}$	29.92±5.65$^{*\#}$

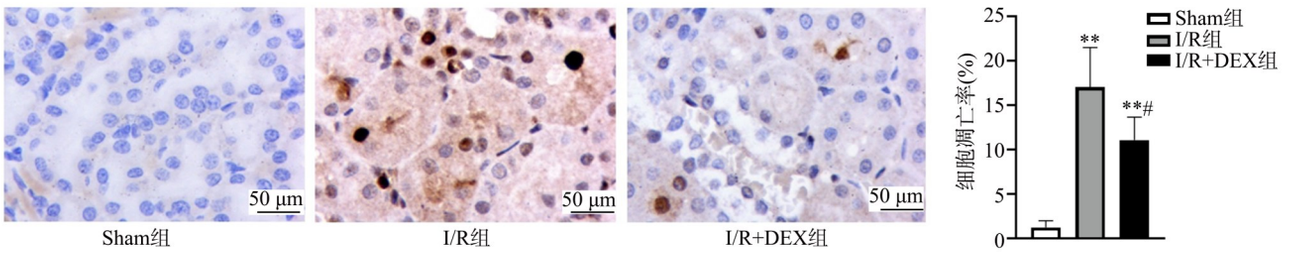
*:与Sham组相比,$P<0.05$;#:与I/R组相比,$P<0.05$

2.7 DEX改善I/R诱导的大鼠肾组织细胞凋亡

TUNEL染色结果显示,与Sham组相比,I/R组和I/R+DEX组肾组织细胞凋亡率显著升高($P<0.01$);与I/R组相比,I/R+DEX组肾组织细胞凋亡率明显降低($P<0.05$),见图4。

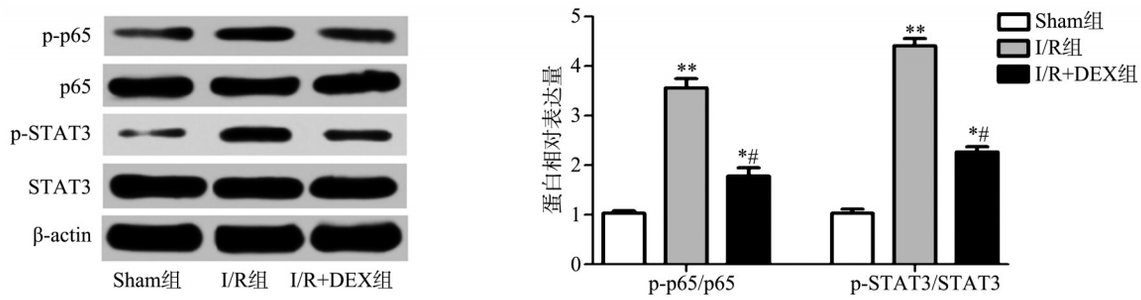
2.8 各组大鼠肾组织中NF-κB和JAK/STAT信号通路的表达

Western blot实验结果显示,与Sham组相比,I/R组和I/R+DEX组大鼠肾组织中p-p65/p65和p-STAT3/STAT3均明显升高($P<0.05$);与I/R组相比,I/R+DEX组大鼠肾组织中p-p65/p65和p-STAT3/STAT3均显著降低($P<0.05$),见图5。



**:与Sham组相比,$P<0.01$;#:与I/R组相比,$P<0.05$

图4 TUNEL染色观察大鼠肾组织细胞凋亡



*:与Sham组相比,$P<0.05$;**:与Sham组相比,$P<0.01$;#:与I/R组相比,$P<0.05$

图5 Western blot检测各组大鼠肾组织中NF-κB和JAK/STAT信号通路的蛋白表达

3 讨论

本研究探讨了DEX在I/R损伤及其引发的急性肾损伤中的保护作用。心肌缺血时,血流灌注的锐减会直接导致肾脏氧供与营养物质的匮乏,进而引发细胞内钠、氢、钙离子的异常蓄积及组织微环境酸中毒,最终诱发线粒体功能障碍,这与既往研究中"缺血导致细胞器功能失衡是器官损伤起始事件"的结论一致[2]。而再灌注阶段,离子通量的急剧波动不仅会刺激活性氧的爆发式生成,还会启动炎症细胞因子的级联释放,最终加重肾小管上皮细胞的坏死与萎缩,推动急性肾损伤的进展[3,13]。值得注意的是,已有研究证实,缺血早期的病理生理紊乱会通过"心-肾轴"放大损伤效应,因此靶向调控这一阶段的关键事件,对于拮抗心肌I/R损伤所致急性肾损伤具有重要的临床转化价值,这也为本研究的干预策略提供了理论支撑。

本研究发现,心肌缺血后给予DEX干预,不仅能显著减轻心肌损伤及细胞凋亡,还可通过下调系统性炎症反应改善急性肾损伤,这一保护效应与NF-κB及JAK/STAT信号通路的活性抑制密切相关。作为高选择α2肾上腺素能受体激动剂,DEX兼具抑制中枢交感神经传出、稳定血流动力学、强效抗炎及促进利尿等多重药理学特性[5-10],而这些特性正是其实现多器官保护的重要基础。已有多项研究证实,DEX对心、脑、肾、肺等多个重要脏器均具有显著保护作用[7-12]。例如在脑缺血模型中,DEX可通过抑制炎症反应减轻血脑屏障损伤[7];在肾缺血模型中,其能通过调节凋亡相关蛋白表达改善肾功能[12],这与本研究中DEX对心、肾双器官的保护结果形成呼应。具体而言,DEX可通过抑制NF-κB信号转导通路改善术后认知功能障碍[14],并能通过减少心肌细胞内亚铁离子蓄积及脂质过氧化反应减轻心肌梗死程度[15-16],而本研究进一步拓展了这一机制的应用场景,证实其在心肌I/R损伤继发急性肾损伤中的调控作用。

炎症反应在心肌I/R损伤的病理生理进程中扮演着核心角色[2],这一结论已被大量基础与临床研究证实。心肌缺血会直接导致细胞缺氧及能量代谢紊乱,而再灌注阶段血液重新涌入缺血区域后,会引发中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞的大量浸润,并释放TNF-α、IL-6、IL-17A等多种促炎细胞因子,形成"炎症风暴"以放大损伤效应[2,5]。IL-17A作为关键炎症介质,可通过激活下游信号通路强效促进炎症反应及免疫细胞浸润,其在心肌I/R损伤后的表达水平显著上调[17],而本研究中DEX对炎症反应的抑制作用,可能与下调IL-17A等关键介质的表达相关,这一推测有待后续实验进一步验证。

NF-κB与JAK/STAT信号通路在心肌I/R损伤相关的炎症反应调控中具有不可替代的作用[4,18-19],两条通路的异常活化是连接缺血应激与炎症损伤的核心分子桥梁。NF-κB被激活后发生核移位,启动下游炎症相关基因的转录并促进炎症介质释放[18];而JAK/STAT信号通路则通过炎症介质与细胞膜受体的结合激活JAK激酶,促使STAT蛋白磷酸化并转入细胞核内,调控炎症基因转录,最终加剧组织损伤。已有研究表明,这两条信号通路存在密切的交叉关联,例如STAT3可通过直接结合NF-κB启动子区域增强其转录活

性[19]。而本研究发现DEX可同时抑制两条通路的活化水平,提示其可能通过阻断"JAK/STAT-NF-κB"交叉通路发挥协同抗炎效应,这一发现进一步丰富了DEX的分子作用网络。

本研究通过大鼠体内实验证实,DEX干预可显著改善心肌I/R损伤后的心脏及肾脏功能,缩小心肌梗死面积,减少细胞凋亡,并有效降低心肌与肾组织中NF-κB及JAK/STAT信号通路的活化水平。这一结果与张冰等[10]在心肌I/R模型中观察到的"DEX通过抑制NF-κB通路减轻炎症损伤"的结论一致,同时拓展了对肾保护机制的认知,证实DEX对心、肾的保护作用可能源于对共同信号通路的调控。此外,本研究结果提示NF-κB与JAK/STAT信号通路可能是DEX发挥器官保护作用的核心分子靶点,这为后续开发联合靶向治疗策略提供了重要参考。

综上所述,DEX通过抑制炎症反应及细胞凋亡,对心肌I/R损伤及其继发的急性肾损伤发挥显著保护作用,其分子机制与下调NF-κB及JAK/STAT信号通路的活性密切相关。本研究不仅验证了DEX在多器官保护中的重要作用,与既往相关研究结论形成互补[7-12],还进一步明确了其调控的核心分子通路,为深入探究DEX在器官保护中的作用提供了重要理论依据。同时,本研究强调了抑制炎症反应在DEX保护效应中的关键地位,为临床优化心肌I/R损伤相关并发症的治疗方案提供了新的思路。未来研究可进一步探索DEX与其他信号通路的相互作用,以及在不同疾病模型中的应用效果,为其临床转化提供更充分的实验支撑。

[参考文献]

[1] 李 航,刘亚娟. 替罗非班冠状动脉给药对冠心病患者心肌损伤及PCI后预后情况的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2023,22(22):2372-2376. doi:10.3969/j.issn.1671-4695.2023.22.006.

[2] Algoet M, Janssens S, Himmelreich U, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury and the influence of inflammation [J]. Trends Cardiovasc Med,2022,33(6):357-366. doi:10.1016/j.tcm.2022.02.005.

[3] 杨煜华,马晶茹. NLR联合胱抑素C对急性心肌梗死患者冠状动脉介入治疗术后发生对比剂急性肾损伤的预测价值[J]. 中国医科大学学报,2023,52(2):141-146. doi:10.12007/j.issn.02584646.2023.02.009.

[4] Zhang W, Li Z, Li Z, et al. The role of the superior cervical sympathetic ganglion in ischemia reperfusion-induced acute kidney injury in rats[J]. Front Med (Lausanne),2022,11(9):e792000. doi:10.3389/fmed.2022.792000.

[5] 杨毅峰,叶 楠,王 琳,等. 右美托咪定抗缺血再灌注损伤的信号通路[J]. 中国组织工程研究,2024,28(9):1464-1469. doi:10.12307/2024.004.

[6] 刘晟楠,王 媛,马姣姣,等. 右美托咪定通过抑制TXNIP保护大鼠急性心肌缺血损伤[J]. 中国药理学通报,2022,38(12):1823-1830. doi:10.12360/CPB202111068.

[7] Hu B, Tian T, Li XT, et al. Dexmedetomidine postconditioning attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by activating the Nrf2/Sirt3/SOD2 signaling pathway in the rats[J]. Redox Rep,2023,28(1):e2158526. doi:10.1080/13510002.2022.2158526.

[8] Chen S, Wu J, Yang L, et al. Dexmedetomidine leads to the mitigation of myocardial ischemia/reperfusion-induced acute lung injury in diabetic rats via modulation of hypoxia-inducible factor-1α[J]. Braz J Cardiovasc Surg,2022,37(3):370-379. doi:10.21470/1678-9741-2020-0591.

[9] 金 辉,肖志博,葛树胜,等. 七氟醚后处理联合右美托咪定对心肌缺血/再灌注损伤小鼠的心肌保护作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2023,21(21):3908-3915. doi:10.12102/j.issn.1672-1349.2023.21.008.

[10] 张 冰,张静静,蔺洛文,等. 右美托咪定通过α2AR/PI3K/Akt通路对大鼠肾缺血再灌注后心肌细胞凋亡的调控作用[J]. 新疆医科大学学报,2022,45(11):1237-1240. doi:10.3969/j.issn.1009-5551.2022.11.002.

[11] Peng K, Chen WR, Xia F, et al. Dexmedetomidine post-treatment attenuates cardiac ischaemia/reperfusion injury by inhibiting apoptosis through HIF-1α signaling[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(1):850-861. doi:10.1111/jcmm.14795.

[12] Yu P, Zhang J, Ding Y, et al. Dexmedetomidine post-conditioning alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by ferroptosis inhibition via SLC7A11/GPX4 axis activation[J]. Hum Cell,2022,35(3):836-848. doi:10.1007/s13577-022-00682-9.

[13] Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation[J]. Nat Med,2011,17(11):1391-1401. doi:10.1038/nm.2507.

[14] Wang J, Xin Y, Chu T, et al. Dexmedetomidine attenuates perioperative neurocognitive disorders by suppressing hippocampal neuroinflammation and HMGB1/RAGE/NF- κB signaling pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 16(150): e113006. doi:10.1016/j.biopha.2022.113006.

[15] Wang Z, Yao M, Jiang L, et al. Dexmedetomidine attenuates myocardial ischemia/reperfusion-induced ferroptosis via AMPK/GSK-3β/Nrf2 axis[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 10(154): e113572. doi:10.1016/j.biopha.2022.113572.

[16] Zheng X, Li J, Fan Q, et al. Dexmedetomidine alleviates myocardial ischemia/reperfusion-induced injury and Ca^{2+} overload via the microRNA-346-3p/CaMKIId axis[J]. Int J Cardiol, 2021, 338:185-195. doi:10.1016/j.ijcard.2021.03.016.

[17] 王国庆,刘 燕,高鸿霞. IL-17A在乳腺浸润性导管癌中表达及对MCF-7细胞增殖转移的作用[J]. 北华大学学报(自然科学版),2018,19(5):616-618. doi:10.11713/j.issn.1009-4822.2018.05.011.

[18] Dong P, Liu K, Han H. The role of NF-κB in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Curr Protein Pept Sci,2022,23(8):535-547. doi:10.2174/1389203723666220817085941.

[19] Bolli R, Dawn B, Xuan YT. Role of the JAK-STAT pathway in protection against myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Trends Cardiovasc Med,2003,13(2):72-79. doi:10.1016/s1050-1738(02)00230-x.

(编辑:杨 颖)