doi:10.11659/jjssx.06E021014

·基础研究·

右美托咪啶减轻急性肺损伤的机制研究

李 洁[1],何凤娟[2],范国华[1] (1.武汉大学人民医院胸外科,湖北 武汉 430061;2.武汉大学人民医院乳甲外科,湖北 武汉 430061)

[摘 要] **目的** 探讨右美托咪啶(Dex)对小鼠急性肺损伤(ALI)的影响及潜在作用机制。**方法** 将32只C57BL/6雄性小鼠随机分为空白对照组(Sham组)、右美托咪啶组(Dex组)、脂多糖组(LPS组)和药物干预组(LPS+Dex组)。LPS组和LPS+Dex组小鼠通过腹腔注射LPS(10 mg/kg)构建小鼠ALI模型,Dex组及LPS+Dex组小鼠腹腔注射Dex(40 μg/kg),Sham组和LPS组注射等剂量生理盐水。LPS注射12 h后,采用HE染色比较各组小鼠肺损伤状况;qRT-PCR检测各组小鼠肺组织中促炎性细胞因子IL-1β、TNF-α、IL-6和MCP-1 mRNA的表达;Western blot检测各组小鼠肺组织中GPX4、COX2和转录因子红系2相关因子2(Nrf2)蛋白的表达。**结果** 与Sham组相比,LPS组小鼠肺损伤评分明显升高($P<0.05$),促炎性细胞因子IL-1β、TNF-α、IL-6和MCP-1 mRNA表达水平均明显升高($P<0.05$),肺组织铁死亡标志物GPX4蛋白表达水平明显降低($P<0.05$),COX2蛋白表达水平则明显升高($P<0.05$),肺组织中Nrf2蛋白表达水平明显降低($P<0.05$)。与LPS组相比,LPS+Dex组小鼠肺损伤评分明显降低($P<0.05$),IL-1β、TNF-α、IL-6和MCP-1 mRNA表达水平明显降低($P<0.05$),GPX4的蛋白表达水平明显升高($P<0.05$),COX2蛋白表达水平则明显降低($P<0.05$),Nrf2的蛋白表达水平也明显升高($P<0.05$)。**结论** Dex可能通过激活Nrf2抑制小鼠肺组织铁死亡,进而发挥肺保护作用。

[关键词] 右美托咪啶;急性肺损伤;Nrf2;铁死亡

[中图分类号] R614 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-06-03

Mechanism of dexmedetomidine in alleviating acute lung injury

LI Jie[1],HE Feng-juan[2],FAN Guo-hua[1] (1.Department of Thoracic Surgery,People's Hospital of Wuhan University,Wuhan Hubei 430061,China;2.Department of Breast and Thyroid Surgery,People's Hospital of Wuhan University,Wuhan Hubei 430061,China)

Abstract:Objective To investigate the effect of dexmedetomidine (Dex) on acute lung injury (ALI) in mice and its potential mechanism. **Methods** A total of 32 C57BL/6 male mice were randomly divided into the blank control group (Sham group),the dexmedetomidine group (Dex group),the lipopolysaccharides (LPS group) and the drug intervention group (LPS+Dex group). The mice of the LPS group and the LPS+Dex group were injected intraperitoneally with LPS (10 mg/kg) to establish the mouse ALI model. The mice of the Dex group and the LPS+Dex group were injected intraperitoneally with Dex (40 μg/kg),and the Sham group and the LPS group were injected with equal doses of normal saline. After 12 hours of LPS injection,HE staining was used to compare the lung injury status of mice in each group; qRT-PCR was used to detect the mRNA expression of pro-inflammatory cytokines including IL-1β,TNF-α,IL-6 and MCP-1 in the lung tissue

[基金项目] 湖北省自然科学基金(2020cfb609)

[通信作者] 何凤娟,E-mail:375062813@qq.com

[14] Reczek CR,Birsoy K,Kong H,et al. A CRISPR screen identifies a pathway required for paraquat-induced cell death[J]. Nat Chem Biol,2017,13(12):1274-1279. doi:10.1038/nchembio.2499.

[15] Marashi SM,Hosseini SF,Hosseinzadeh M,et al. Ameliorative role of aspirin in paraquat-induced lung toxicity via mitochondrial mechanisms [J]. J Biochem Mol Toxicol,2019,33(9):e22370. doi:10.1002/jbt.22370.

[16] Wu Q,Xu Q,Jian X,et al. A new sight for paraquat poisoning from immunology[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol,2018,40(4):269-272. doi:10.1080/08923973.2018.1490319.

[17] Xu YG,Lu YQ. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of immunosuppressive pulse therapy in the treatment of paraquat poisoning[J]. J Zhejiang Univ Sci B,2019,20(7):588-597. doi:10.1631/jzus.B1800640.

[18] El-Mohandes EM,Moustafa AM,Khalaf HA,et al. The role of mast cells and macrophages in amiodarone induced pulmonary fibrosis and the possible attenuating role of atorvastatin[J]. Biotech Histochem,2017,92(7):467-480. doi:10.1080/10520295.2017.1350750.

[19] Takahagi A,Sato M,Chen-Yoshikawa TF,et al. LPS-induced airway-centered inflammation leading to BOS-like airway remodeling distinct from RAS-like fibrosis in rat lung transplantation[J]. Transplantation,2020,104(6):1150-1158. doi:10.1097/tp.0000000000003097.

[20] Neuvonen PJ,Niemi M,Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs:mechanisms and Sclinical relevance[J]. Clin Pharmacol Ther,2006,80(6):565-581. doi:10.1016/j.clpt.2006.09.003.

(编辑:贺绍梅)

of mice in each group; Western blot was used to detect the protein expression of GPX4, COX2 and nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) in the lung tissue of mice in each group. **Results** Compared with the Sham group, the lung injury score of mice in the LPS group was significantly increased ($P<0.05$), the mRNA expression levels of the pro-inflammatory cytokines including IL-1β, TNF-α, IL-6 and MCP-1 were significantly increased ($P<0.05$), the protein expression level of ferroptosis marker GPX4 in the lung tissue was significantly decreased ($P<0.05$), while the protein expression level of COX2 was significantly increased ($P<0.05$), and the protein expression level of Nrf2 in the lung tissue was significantly decreased ($P<0.05$). Compared with the LPS group, the lung injury score of mice in the LPS + Dex group was significantly dereased ($P<0.05$), the mRNA expression levels of IL-1β, TNF-α, IL-6 and MCP-1 were significantly decreased ($P<0.05$), the protein expression level of GPX4 was significantly increased ($P<0.05$), while the protein expression level of COX2 was significantly decreased ($P<0.05$), and the protein expression level of Nrf2 was also significantly increased ($P<0.05$). **Conclusion** Dex may inhibit the ferroptosis of lung tissue in mice by activating Nrf2, thereby exerting lung protection.

Keywords: dexmedetomidine; acute lung injury; Nrf2; ferroptosis

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)以弥漫性肺泡损伤、肺通透性增加和富含蛋白质的肺水肿为特征[1]。感染、缺血再灌注损伤和外伤已经被证实是导致 ALI 最常见的原因。在脓毒症诱导的 ALI 中,紊乱的炎症导致肺泡上皮细胞和内皮细胞损伤甚至死亡,最终可诱发急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)甚至死亡[2-4]。铁死亡是近年来新发现的一种细胞死亡形式,是一种铁依赖的以脂质过氧化为主要特征的细胞程序性死亡。转录因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是一系列抗氧化基因的转录因子,具有抑制细胞铁死亡的作用[5]。既往研究显示,脓毒血症可导致肺上皮细胞和内皮细胞的铁死亡,加重 ALI[6]。因此,以激活肺组织 Nrf2 并降低铁死亡水平为目标进行干预是预防和治疗 ALI 的重要策略。

右美托咪啶(dexmedetomidine, Dex)是一种高效的 α_2-肾上腺素受体激动剂,具有镇静和镇痛双重作用。既往研究显示,Dex 还具有多种器官保护作用[7]。研究显示,Dex 可通过激活中枢 α_2-肾上腺素受体减轻脓毒症相关的炎症和认知功能障碍[8]。同时,Dex 还可通过线粒体自噬减轻七氟醚诱导的神经毒性[9]。此外,Dex 预处理可通过激活 Nrf2 减轻心肌缺血再灌注引起的急性肾损伤和内质网应激[10]。Dex 也被报道可通过多种机制发挥抗 ALI 的作用,包括抑制炎症小体激活、维持线粒体动态平衡、抑制上皮细胞凋亡等[11-12]。但 Dex 是否可以通过激活 Nrf2 减轻肺组织铁死亡目前尚未见文献报道。本研究拟通过腹腔注射脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)的方式构建小鼠 ALI 模型,同时观察 Dex 干预对小鼠 ALI 的影响,检测 Dex 干预后 ALI 小鼠肺组织铁死亡标志物及 Nrf2 蛋白的水平,以探讨 Dex 对小鼠 ALI 的潜在作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验试剂

脂多糖(批号: HY-D1056-100201)、Dex(批号: HY-17034A-15387,纯度: 98.54%)均购自 Medchem Express 公司;苏木素—伊红(HE)染色试剂盒购自上海歌凡生物科技有限公司);一抗: GAPDH(批号: ab8245)、胱甘肽过氧化物酶(GPX4,批号: ab125066)、环氧合酶(COX2,批号: ab179800)、Nrf2(批号: ab62352)、羊抗兔 IgG(批号: ab124055)均购自美国 Abcam 公司。

1.2 实验动物及模型建立

SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠 32 只,6~8 周,体质量 225~270 g,由湖北省预防医学科学院动物中心提供。将小鼠随机分为空白对照组(Sham 组)、右美托咪啶组(Dex 组)、脂多糖组(LPS 组)和药物干预组(LPS + Dex 组)。LPS 组和 LPS + Dex 组小鼠腹腔注射 10 mg/kg LPS 构建小鼠 ALI 模型[13];Dex 组及 LPS + Dex 组小鼠腹腔注射 Dex(40 μg/kg);Sham 组和 LPS 组注射等剂量生理盐水[6]。12 h 后,采用颈椎脱臼法处死小鼠,迅速分离小鼠左肺与右肺,并将其分别置于 10% 中性福尔马林溶液和 -80 ℃冻存。

1.3 HE 染色

左肺样本在 10% 中性福尔马林溶液中固定 7 d 后,用石蜡包埋并切片。将肺组织石蜡切片于 60 ℃下烤片后,于二甲苯和梯度酒精中脱蜡并水化。苏木素染细胞核,伊红染细胞质,脱水封片后在光学显微镜下观察各组肺组织的形态。小鼠肺损伤程度依据肺水肿、炎症细胞浸润、出血、肺不张和透明膜的形成等 5 项指标分别进行评分:0 分,肺血管、肺泡、间质及支气管均正常;1 分,病变范围小于整个视野面积;2 分,病变范围为整个视野面积的 25%~50%;3 分,病变范围为整个视野面积的 50%~75%;4 分,病变范围大于

整个视野面积的75%。

1.4 qRT-PCR 检测相关促炎基因的表达

使用 RNeasyMini Kit 试剂盒提取小鼠右肺组织中总 RNA,通过紫外分光光度法检测总 RNA 样本浓度和纯度,并通过反转录合成 cDNA。将各样本的 cDNA 分别配制好实时定量 PCR 体系,并于实时定量 PCR 仪进行扩增。以 GAPDH 为内参基因对各样本目的基因进行校正。各基因 qRT-PCR 引物序列见表1。

表1 qRT-PCR 引物序列

基因名	引物序列(5'→3')
TNF-α	F:GATCGGTCCCCAAAGGGATG
	R:TTTGCTACGACGTGGGCTAC
IL-1β	F:TGCCACCTTTTGACAGTGATG
	R:TGATGTGCTGCTGCGAGATT
IL-6	F:CTATCTACTTACTTCATTCCC
	R:CAAATCTAGTCGTAGTCGTA
MCP-1	F:ATCGTAGTCGTCGATGTCGCT
	R:ACGTAGTCGTAGCTCGTCGCTG
GAPDH	F:CCCTTAAGAGGGATGCTGCC
	R:TACGGCCAAATCCGTTCACA

1.5 Western blot 检测相关蛋白的表达

提取各组小鼠右肺组织总蛋白,随后将其于 80~120 V电压下进行 SDS-PAGE 电泳。100 min 后,将凝胶中的蛋白进行转膜 1.5 h,随后分别用抗 GPX4(1∶500)、COX2(1∶200)、Nrf2(1∶500)及 GAPDH(1∶1 000)的一抗在 4 ℃下孵育过夜。次日,用二抗(羊抗兔)稀释液(1∶5 000)于室温避光孵育 50 min。孵育结束后,使用 Odyssey 扫膜仪对各蛋白条带进行扫描并定量,以 GAPDH 作为内参蛋白对各样本目的蛋白进行校正。

1.6 统计学方法

实验数据均采用 SPSS 23.0 软件进行分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠肺组织 HE 染色结果对比

与 Sham 组相比,LPS 组小鼠肺组织出现了明显的病理学损伤,表现为肺水肿,肺泡腔炎症细胞和红细胞浸润,其肺损伤评分明显升高(4.21±0.43 *vs.* 1.09±0.54,$P<0.05$);与 LPS 组相比,LPS + Dex 组小鼠肺损伤明显减轻且肺损伤评分明显降低(2.11±0.36 *vs.* 4.21±0.43,$P<0.05$),见图1。

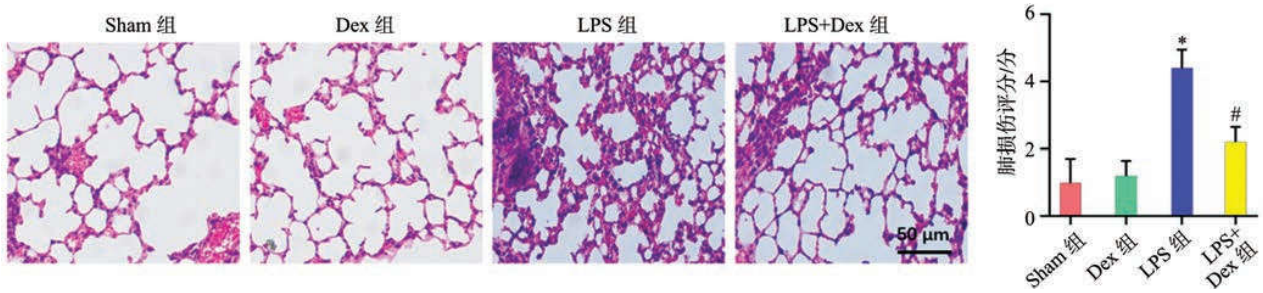
2.2 各组小鼠肺组织促炎性细胞因子 mRNA 表达比较

与 Sham 组相比,LPS 组小鼠肺组织中促炎性细胞因子,包括 IL-1β、TNF-α、IL-6 和 MCP-1 mRNA 表达水平明显升高($P<0.05$);与 LPS 组相比,LPS + Dex 组小鼠肺组织中 IL-1β、TNF-α、IL-6 和 MCP-1 mRNA 表达水平明显降低($P<0.05$),见表2,表明 Dex 可减轻 ALI 小鼠肺组织炎症反应。

表2 各组小鼠肺组织促炎性细胞因子 mRNA 表达比较

基因名	Sham 组	Dex 组	LPS 组	LPS + Dex 组
TNF-α	2.32±1.28	2.56±1.04	8.93±2.11*	4.56±1.92#
IL-1β	1.27±0.98	1.34±1.05	11.27±1.66*	5.98±1.25#
IL-6	1.56±0.77	1.37±0.69	8.34±0.87*	4.42±1.05#
MCP-1	3.41±0.78	3.88±0.99	10.89±1.11*	6.09±0.92#

*:与 Sham 组比较,$P<0.05$;#:与 LPS 组比较,$P<0.05$



*:与 Sham 组比较,$P<0.05$;#:与 LPS 组比较,$P<0.05$

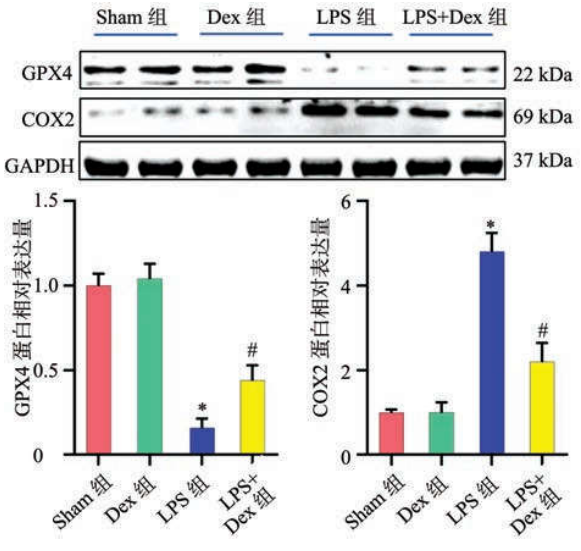
图1 各组小鼠肺组织 HE 染色结果比较

2.3 各组小鼠肺组织铁死亡水平比较

Western blot 结果显示,与 Sham 组相比,LPS 组小鼠肺组织中 GPX4 的蛋白表达水平明显降低($P<0.05$),而 COX2 的蛋白表达水平明显升高($P<0.05$);与 LPS 组相比,LPS + Dex 组小鼠肺组织中 GPX4 蛋白表达水平明显升高($P<0.05$),而 COX2 蛋白表达水平明显降低($P<0.05$),见图2,表明 Dex 可抑制 ALI 小鼠肺组织铁死亡。

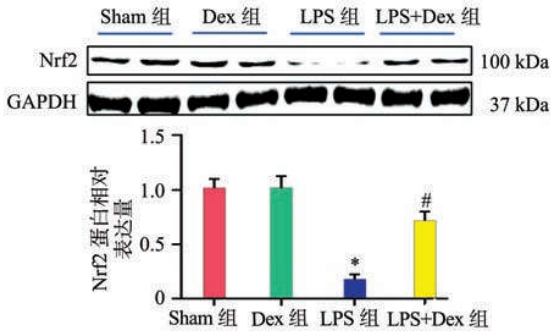
2.4 各组小鼠肺组织 Nrf2 蛋白的表达

Western blot 结果显示,与 Sham 组相比,LPS 组小鼠肺组织中 Nrf2 的蛋白表达水平明显降低($P<0.05$);与 LPS 组相比,LPS + Dex 组小鼠肺组织中 Nrf2 的蛋白表达水平明显升高($P<0.05$),见图3。



*:与 Sham 组比较,$P<0.05$;#:与 LPS 组比较,$P<0.05$

图 2 各组小鼠肺组织铁死亡水平比较



*:与 Sham 组比较,$P<0.05$;#:与 LPS 组比较,$P<0.05$

图 3 各组小鼠肺组织 Nrf2 蛋白的表达

3 讨论

肺是哺乳动物与外界环境直接接触的最大上皮表面,是气体交换的主要器官。同时,肺也是机体重要的免疫器官,肺组织中存在一定量的免疫细胞,一旦受到外界刺激可诱导免疫反应[14-15]。由于与外界环境的直接接触,肺也更容易受到外界病原体和毒害物质的攻击,易发生 ALI 甚至 ARDS。ALI 是机体对严重肺部微生物感染的反应,是免疫识别病原体引起的促炎免疫反应的结果。ALI 可引起局部或全身不可逆的损伤,造成富含蛋白质的液体静力性肺水肿、难治性低氧血症、呼吸困难,甚至死亡[16]。本研究结果显示,LPS(10 mg/kg)注射 12 h 可诱发明显的小鼠肺损伤和炎症反应;同时,LPS 组小鼠肺组织中铁死亡水平较 Sham 组小鼠明显升高,表明 LPS 可诱发小鼠肺组织的铁死亡。而 40 μg/kg Dex 可明显减轻小鼠肺损伤和炎症反应,同时降低小鼠肺组织铁死亡水平;且 Dex 可明显上调小鼠肺组织中 Nrf2 的蛋白表达,因此,我们推测 Dex 发挥肺保护作用及抑制铁死亡的作用可能与 Nrf2 的激活有关。

Nrf2 是一种细胞抗氧化反应的关键调节因子,可调控抗氧化和亲电应激的基因表达。许多疾病的发生与细胞氧化还原稳态的失衡有关,说明抗氧化防御系统在防止与活性氧自由基(reactive oxide species, ROS)积累相关的疾病中发挥重要作用[5]。近年来,越来越多的研究证实,脂质过氧化产物是诱发实体器官损伤的重要驱动因素[17-18]。铁死亡是一种铁依赖的脂质过氧化驱动的新型细胞死亡方式[19]。Nrf2 已经被证实可通过多种机制抑制铁死亡,包括调控铁代谢基因、中间代谢基因及谷胱甘肽合成相关基因。研究表明,Nrf2 激活可通过抑制肺上皮细胞铁死亡减轻 LPS 及缺血再灌注诱导的小鼠 ALI[5]。GPX4 可在谷胱甘肽的辅助下通过催化作用去除细胞内脂质过氧化,减轻细胞铁死亡。GPX4 的抑制或敲除可使细胞氧化还原稳态失衡,发生铁死亡。COX2 是炎症反应重要的诱导酶,同时也是铁死亡重要且敏感的标志蛋白之一[5-6]。本研究发现,LPS 刺激可明显抑制小鼠肺组织中 Nrf2 和谷胱甘肽过氧化物酶 GPX4 表达,同时促进肺组织中 COX2 的表达。

Dex 是一种脂溶性 α_2-肾上腺素受体激动剂,1999 年首次作为镇静镇痛药物应用于临床[7]。由于 Dex 对呼吸系统和循环系统的抑制作用较弱,其目前主要被用于重症监护病房患者的镇静镇痛,以及围术期的麻醉辅助。研究发现,Dex 可改善限制性肺疾病和肥胖患者的肺氧合功能[20]。Dex 也可以通过抑制 NLRP3炎症小体的激活来缓解 LPS 诱导的 ALI[21]。此外,Dex 还可通过 HIF-1α/HO-1 信号通路维持线粒体动态平衡以改善 ALI[6]。不同于上述研究,本研究首次发现 Dex 预处理可明显上调 Nrf2 和 GPX4 的表达,同时抑制 COX2 的表达,表明 Dex 可能通过激活 Nrf2 减轻 LPS 诱导的肺组织铁死亡,最终发挥肺保护作用。

综上所述,本研究首次揭示了 Dex 减轻脓毒症肺损伤的新机制——通过激活 Nrf2 抑制肺组织铁死亡,这可为今后临床 ALI 的预防和治疗提供一定的参考。

[参考文献]

[1] Ni YL, Shen HT, Su CH, et al. Nerolidol suppresses the inflammatory response during Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury via the Modulation of Antioxidant Enzymes and the AMPK/Nrf-2/HO-1 Pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 9605980. doi: 10.1155/2019/9605980.

[2] Long ME, Gong KQ, Eddy WE, et al. MEK1 regulates pulmonary macro-

phage inflammatory responses and resolution of acute lung injury[J]. JCI Insight,2019,4(23):e132377. doi:10.1172/jci.insight.132377.

[3] Lu ZH, Chang W, Meng SS, et al. Mesenchymal stem cells induce dendritic cell immune tolerance via paracrine hepatocyte growth factor to alleviate acute lung injury[J]. Stem Cell Res Ther,2019,10(1):372. doi:10.1186/s13287-019-1488-2.

[4] Ye W, Zheng CL, Yu DL, et al. Lipoxin A4 ameliorates acute pancreatitis-associated acute lung injury through the antioxidative and anti-inflammatory effects of the Nrf2 pathway[J]. Oxid Med Cell Longev,2019,2019:2197017. doi:10.1155/2019/2197017.

[5] Dong H, Qiang ZZ, Chai DD, et al. Nrf2 inhibits ferroptosis and protects against acute lung injury due to intestinal ischemia reperfusion via regulating SLC7A11 and HO-1[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(13):12943-12959. doi:10.18632/aging.103378.

[6] Shi J, Yu TX, Song K, et al. Dexmedetomidine ameliorates endotoxin-induced acute lung injury in vivo and in vitro by preserving mitochondrial dynamic equilibrium through the HIF-1a/HO-1 signaling pathway[J]. Redox Biol,2021,41(5):101954. doi:10.1016/j.redox.2021.101954.

[7] Talke PO, Caldwell JE, Richardson CA, et al. The effects of dexmedetomidine on neuromuscular blockade in human volunteers[J] Anesth Analg,1999,88(3):633-639. doi:10.1097/00000539-199903000-00031.

[8] Mei B, Li J, Zuo ZY, Dexmedetomidine attenuates sepsis-associated inflammation and encephalopathy via central α2A adrenoceptor[J]. Brain Behav Immun,2021,91(1):296-314. doi:10.1016/j.bbi.2020.10.008.

[9] Suo LY, Wang MY. Dexmedetomidine alleviates sevoflurane-induced neurotoxicity via mitophagy signaling[J]. Mol Biol Rep,2020,47(10):7893-7901. doi:10.1007/s11033-020-05868-8.

[10] Yang YF, Wang H, Song N, et al. Dexmedetomidine attenuates ischemia/reperfusion-induced myocardial inflammation and apoptosis through inhibiting endoplasmic reticulum stress signaling[J]. J Inflamm Res, 2021,14(3):1217-1233. doi:10.2147/JIR.S292263.

[11] Cui HB, Zhang Q. Dexmedetomidine ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting the PI3K/Akt/FoxO1 signaling pathway[J]. J Anesth,2021,35(3):394-404. doi:10.1007/s00540-021-02909-9.

[12] Jiang YX, Xia MZ, Xu J, et al. Dexmedetomidine alleviates pulmonary edema through the epithelial sodium channel (ENaC) via the PI3K/Akt/Nedd4-2 pathway in LPS-induced acute lung injury[J]. Immunol Res,2021,69(2):162-175. doi:10.1007/s12026-021-09176-6.

[13] Lv HM, Liu QM, Wen ZM, et al. Xanthohumol ameliorates lipopolysaccharide (LPS)-induced acute lung injury via induction of AMPK/GSK3β-Nrf2 signal axis[J]. Redox Biol,2017,12:311-324. doi:10.1016/j.redox.2017.03.001.

[14] Liu GY, Qian MJ, Chen M, et al. miR-21-5p suppresses mitophagy to alleviate hyperoxia-induced acute lung injury by directly targeting PGAM5[J]. Biomed Res Int,2020,2020:4807254. doi:10.1155/2020/4807254.

[15] Wu CH, Li H, Zhang PH, et al. Lymphatic flow:a potential target in sepsis-associated acute lung injury[J]. J Inflamm Res,2020,13(11):961-968. doi:10.2147/JIR.S284090.

[16] He YQ, Zhou CC, Yu LY, et al. Natural product derived phytochemicals in managing acute lung injury by multiple mechanisms[J]. Pharmacol Res, 2021, 163(1): 105224. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105224.

[17] Paradies G, Paradies V, Ruggiero FM, et al. Mitochondrial bioenergetics and cardiolipin alterations in myocardial ischemia-reperfusion injury: implications for pharmacological cardioprotection[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2018, 315(5): H1341-H1352. doi: 10.1152/ajpheart.00028.2018.

[18] Ma S, Sun L, Wu W, et al. USP22 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via the SIRT1-p53/SLC7A11-dependent inhibition of ferroptosis-induced cardiomyocyte death[J]. Front Physiol, 2020, 11:551318. doi:10.3389/fphys.2020.551318.

[19] Wei N, Lu T, Yang L, et al. Lipoxin A4 protects primary spinal cord neurons from Erastin-induced ferroptosis by activating the Akt/Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. FEBS Open Bio,2021,11(8):2118-2126. doi:10.1002/2211-5463.13203.

[20] Mahmoud M, Mason KP. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations[J]. Br J Anaesth,2015,115(2):171-182. doi:10.1093/bja/aev226.

[21] Zhang Y, Wang X, Liu ZG, et al. Dexmedetomidine attenuates lipopolysaccharide induced acute lung injury by targeting NLRP3 via miR-381[J]. J Biochem Mol Toxicol,2018,32(11):e22211. doi:10.1002/jbt.22211.

(编辑:刘 艺)