

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.11.014

右美托咪定通过抑制 NF- κ B 及炎症因子减轻 失血性休克大鼠急性肺损伤*

白毅平¹, 江伟哲², 李富裕¹, 魏继承¹, 莫利群^{1△}

1. 西南医科大学附属医院麻醉科, 四川泸州 646000; 2. 四川省人民医院麻醉科, 四川成都 610000

摘要:目的 探讨右美托咪定对失血性休克大鼠肺组织核因子 κ B(NF- κ B)和炎症因子水平的影响及减轻急性肺损伤(ALI)的作用。方法 将 72 只 SD 大鼠采用随机数字表法分为对照组(Con 组,假手术)、ALI 模型组(ALI 组)、小剂量右美托咪定组(Dex-0.5 组,0.5 μ g/kg)、中剂量右美托咪定组(Dex-1.5 组,1.5 μ g/kg)、大剂量右美托咪定组(Dex-4.5 组,4.5 μ g/kg)和 NF- κ B 特异性抑制剂组(PDTC 组),每组 12 只。经股动脉放血和股静脉回输血液,维持平均动脉压在 35~45 mm Hg 水平 1 h,建立失血性休克 ALI 大鼠模型。建模后 6 h 采集股动脉血进行血气分析,计算氧合指数;处死大鼠取右肺组织测量湿/干重比(W/D),光镜观察并进行肺组织损伤评分,采用免疫组织化学法观察肺组织 NF- κ B 表达水平;取左肺支气管肺泡灌洗液采用酶联免疫吸附试验检测白细胞介素(IL)-6、IL-10 和肿瘤坏死因子- α (TNF)- α 水平。结果 与 Con 组比较,ALI 组、Dex-0.5 组大鼠 W/D、肺组织损伤评分均升高,ALI 组大鼠 NF- κ B、IL-6、IL-10、TNF- α 水平均升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与 ALI 组比较,Dex-1.5 组、Dex-4.5 组、PDTC 组大鼠 W/D、肺组织损伤评分均降低,Dex-1.5 组、Dex-4.5 组大鼠 NF- κ B、IL-6、IL-10、TNF- α 水平均降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与 PDTC 组比较,Dex-0.5 组大鼠 W/D 升高,Dex-1.5 组、Dex-4.5 组大鼠 NF- κ B、IL-10、TNF- α 水平均升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 中、大剂量右美托咪定预处理可能通过抑制 NF- κ B 活化及炎症因子表达减轻失血性休克大鼠 ALI。

关键词:急性肺损伤; 右美托咪定; 核因子 κ B; 炎症因子; 休克

中图分类号:R563

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)11-1560-04

Dexmedetomidine attenuates acute lung injury in rats with hemorrhagic shock by inhibiting the NF- κ B and inflammatory factors*

BAI Yiping¹, JIANG Weizhe², LI Fuyun¹, WEI Jicheng¹, MO Liqun^{1△}

1. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of Anesthesiology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of dexmedetomidine on nuclear factor kappa-B (NF- κ B) and inflammatory factors in lungs of rats with hemorrhagic shock and the alleviation of acute lung injury (ALI). **Methods** A total of 72 healthy SD rats were randomly divided into control group (Con group, sham operation), ALI model group (ALI group), small dose dexmedetomidine group (Dex-0.5 group, 0.5 μ g/kg), medium dose dexmedetomidine group (Dex-1.5 group, 1.5 μ g/kg), a large dose of dexmedetomidine group (Dex-4.5 group, 4.5 μ g/kg) and a specific inhibitor of NF- κ B group (PDTC group), 12 rats in each group. Mean arterial pressure was maintained at 35–45 mm Hg for 1 h via femoral artery bloodletting and femoral vein re-infusion, and established rat model of ALI caused by hemorrhagic shock. Six h after modeling, femoral artery blood samples were collected for blood gas analysis to calculate oxygenation index, rats were sacrificed, right lungs were collected to measure the wet/dry weight ratio (W/D) and scored the lung tissue injury by light microscope observation, immunohistochemical method was used to measure the expression of NF- κ B in lungs, left lungs bronchoalveolar lavage fluid was taken to measure the levels of interleukin (IL)-6, IL-10 and tumor necrosis factor (TNF)- α via enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** Compared with Con group, W/D and lung injury scores of ALI group and Dex-0.5 group were increased, and the levels of NF- κ B, IL-6, IL-10 and TNF- α in ALI group were increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Com-

* 基金项目:西南医科大学基金项目(2013ZRQN087);西南医科大学附属医院基金项目(201360)。

作者简介:白毅平,男,讲师,主要从事麻醉与免疫研究。△ 通信作者,E-mail:molley98@163.com。

pared with ALI group, W/D and lung injury scores of Dex-1.5 group, Dex-4.5 group and PDTC group were decreased, and the levels of NF- κ B, IL-6, IL-10 and TNF- α in Dex-4.5 group were decreased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with PDTC group, W/D of Dex-0.5 group was increased, and the levels of NF- κ B, IL-6, IL-10 and TNF- α in Dex-1.5 group, Dex-4.5 group were increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Pretreatment with medium and high dosage of dexmedetomidine may alleviate AIL in rats with hemorrhagic shock via inhibiting the activation of NF- κ B and the expression of inflammatory cytokines.

Key words: acute lung injury; dexmedetomidine; nuclear factor kappa-B; inflammatory factor; shock

急性肺损伤(ALI)是由于各种原因引起肺组织结构发生特征性病理改变而出现的临床综合征^[1-2]。目前认为,ALI本质是肺内过度性、失控性炎症反应^[3]。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是最重要的前炎症因子^[4],可诱导产生炎症的级联放大反应;白细胞介素(IL)-6是体内主要的促炎性细胞因子之一,IL-10是体内主要的抗炎性细胞因子之一,有利于重建炎性/抗炎性细胞因子的平衡^[5]。核因子 κ B(NF- κ B)是一种蛋白转录因子,在炎症介质的基因转录调控中具有重要作用^[6]。右美托咪定可减少炎性细胞因子TNF- α 、IL-6的表达^[7-8],对ALI具有一定的保护作用^[9]。同时有研究表明,右美托咪定的器官保护作用可能与激活胆碱能抗炎通路^[10]、下调NF- κ B表达的抗炎途径^[11]、抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)炎症通路^[12]、直接抑制单核巨噬细胞炎症因子的表达有关^[13]。既往有研究表明,右美托咪定预处理能提高ALI大鼠48 h内生存率,提示其具有肺保护作用,但并未指出右美托咪定明确肺保护作用的有效剂量,且是否通过抑制NF- κ B表达而减少炎症因子而减轻肺损伤。本研究探讨了右美托咪定是否通过抑制NF- κ B、减少炎症因子而减轻失血性休克大鼠ALI,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 健康SD雄性大鼠72只(体质量250~300 g)购于西南医科大学动物中心,采用随机数字表法分为对照组(Con组,假手术)、ALI模型组(ALI组)、小剂量右美托咪定组(Dex-0.5组,0.5 μ g/kg)、中剂量右美托咪定组(Dex-1.5组,1.5 μ g/kg)、大剂量右美托咪定组(Dex-4.5组,4.5 μ g/kg)和NF- κ B特异性抑制剂吡咯烷二硫化氨基甲酸盐组(PDTC组)。每组12只。

1.2 方法

1.2.1 模型制备 SD大鼠实验前12 h禁食,自由饮水;腹腔注射1%戊巴比妥钠60 mg/kg麻醉,四肢固定于动物手术台上,左侧腹股沟备皮消毒,分离股动、静脉后分别穿刺置管。Con组仅行股动、静脉穿刺。ALI组、Dex-0.5组、Dex-1.5组、Dex-4.5组、PDTC组穿刺后待血压稳定10 min经股静脉注入肝素500 U后经股动脉放血,使平均动脉压(MAP)降至35~45 mm Hg,并通过放血或回输血液维持MAP

在该水平1 h,建立失血性休克所致ALI大鼠模型。Dex-0.5组、Dex-1.5组、Dex-4.5组于放血前30 min分别经股静脉给予右美托咪定0.5、1.5、4.5 μ g/kg,10 min泵注完毕。PDTC组于放血前30 min腹腔内注射PDTC 200 mg/kg。模型制备完成后将大鼠放回笼中自由进食、饮水。

1.2.2 血气分析及炎症因子水平检测 建模完成后6 h采集股动脉血进行血气分析,计算氧合指数[动脉血氧分压(PaO₂)/吸入氧气分数(FiO₂)]。断颈处死大鼠。取左肺,行支气管插管,生理盐水1 mL进行支气管肺泡灌洗,反复灌洗3次后回收支气管肺泡灌洗液至无菌离心管中,以1 500 r/min离心10 min,收集上清液,置于-70 $^{\circ}$ C冰箱保存,采用酶联免疫吸附试验检测灌洗液中IL-6、IL-10、TNF- α 水平。

1.2.3 肺组织损伤评分及NF- κ B表达水平检测 取右肺上叶测量肺组织湿/干重比(W/D),右肺下叶生理盐水冲洗后放入10%甲醛固定、石蜡包埋、切片及苏木精-伊红染色。镜检随机选择10个非重叠视野进行肺组织损伤评分,取平均值。评分标准:1分为正常肺组织结构;2分为轻度肺间质充血和中性粒细胞浸润;3分为血管周围水肿形成,肺组织结构部分破坏,中度中性粒细胞浸润;4分为肺组织结构严重破坏,大量中性粒细胞浸润。采用免疫组织化学法观察肺组织NF- κ B表达水平,每张切片随机选择5个不重复视野观察采图,细胞核或细胞质呈棕黄色为NF- κ B免疫组织化学阳性反应,使用专业图形分析软件Image Pro Plus 6.0分析图像,计算每张切片的平均光密度值。

1.3 统计学处理 采用SPSS21.0软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用LSD-*t*检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠PaO₂/FiO₂、肺组织损伤评分及W/D比较 与Con组比较,ALI组、Dex-0.5组、Dex-1.5组、Dex-4.5组、PDTC组大鼠PaO₂/FiO₂均降低,ALI组、Dex-0.5组大鼠肺损伤评分及W/D均升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与ALI组比较,Dex-0.5组、Dex-1.5组、Dex-4.5组、PDTC组大鼠PaO₂/FiO₂均升高,Dex-1.5组、Dex-4.5组、PDTC

组大鼠肺组织损伤评分及 W/D 均降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 PDTC 组比较, Dex-0.5 组大鼠肺组织损伤评分及 W/D 均升高, PaO₂/FiO₂ 降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠 PaO₂/FiO₂、肺组织损伤评分及 W/D 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PaO ₂ /FiO ₂	肺组织损伤评分(分)	W/D
Con 组	12	480 ± 36	1.33 ± 0.18	4.48 ± 0.32
ALI 组	12	182 ± 48 ^a	3.88 ± 0.52 ^a	5.14 ± 0.40 ^a
Dex-0.5 组	12	297 ± 56 ^{abc}	3.48 ± 0.57 ^{ac}	5.04 ± 0.26 ^{ac}
Dex-1.5 组	12	354 ± 43 ^{ab}	2.08 ± 0.42 ^b	4.67 ± 0.32 ^b
Dex-4.5 组	12	375 ± 52 ^{ab}	2.01 ± 0.46 ^b	4.52 ± 0.30 ^b
PDTC 组	12	362 ± 42 ^{ab}	2.32 ± 0.38 ^b	4.64 ± 0.26 ^b

注: 与 Con 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 ALI 组比较, ^b $P < 0.05$; 与 PDTC 组比较, ^c $P < 0.05$ 。

2.2 各组大鼠肺组织 NF-κB 表达水平比较 Con 组、ALI 组、Dex-0.5 组、Dex-1.5 组、Dex-4.5 组、PDTC 组大鼠肺组织 NF-κB 表达水平分别为 0.078 ± 0.007、0.466 ± 0.008、0.462 ± 0.005、0.246 ± 0.008、0.166 ± 0.003、0.158 ± 0.003。与 Con 组比较, ALI 组大鼠肺组织 NF-κB 表达水平升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 ALI 组比较, Dex-1.5 组、Dex-4.5 组、PDTC 组大鼠肺组织 NF-κB 表达水平均降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 PDTC 组比较, ALI 组、Dex-0.5 组、Dex-1.5 组、Dex-4.5 组大鼠肺组织 NF-κB 表达水平均升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 各组大鼠支气管肺泡灌洗液中细胞因子水平比较 与 Con 组比较, ALI 组、Dex-0.5 组、Dex-1.5 组大鼠 IL-6、IL-10、TNF-α 水平均升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 ALI 组比较, Dex-1.5 组、Dex-4.5 组大鼠 IL-6、IL-10、TNF-α 水平均下降, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 PDTC 组比较, Dex-0.5 组大鼠 IL-6、IL-10、TNF-α 水平均升高, Dex-1.5 组大鼠 IL-10、TNF-α 水平均升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组大鼠支气管肺泡灌洗液中细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	n	IL-6	IL-10	TNF-α
Con 组	12	37.11 ± 4.30	22.47 ± 5.27	30.65 ± 4.52
ALI 组	12	85.02 ± 8.09 ^a	136.00 ± 7.44 ^a	134.31 ± 8.37 ^a
Dex-0.5 组	12	82.61 ± 3.54 ^{ac}	130.14 ± 9.48 ^{ac}	128.90 ± 6.07 ^{ac}
Dex-1.5 组	12	43.70 ± 5.39 ^{ab}	54.12 ± 7.06 ^{abc}	69.90 ± 5.49 ^{abc}
Dex-4.5 组	12	37.70 ± 4.36 ^b	34.93 ± 5.22 ^{ab}	43.73 ± 5.00 ^{ab}
PDTC 组	12	38.92 ± 5.12 ^b	37.74 ± 3.07 ^{ab}	44.27 ± 3.30 ^{ab}

注: 与 Con 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 ALI 组比较, ^b $P < 0.05$; 与 PDTC 组比较, ^c $P < 0.05$ 。

3 讨论

本研究通过建立大鼠失血性休克 ALI 模型, 并采用不同剂量右美托咪定对模型大鼠进行预处理, 并加入 NF-κB 特异性抑制剂 (PDTC), 观察了右美托咪定是否通过调节 NF-κB 及炎症因子水平减轻失血性休克大鼠 ALI。大鼠失血性休克模型采用建模更稳定的定压型模型^[14]。本研究结果显示, ALI 组比 Con 组大鼠 PaO₂/FiO₂ 降低, 肺组织损伤评分及 W/D 升高, 表明 ALI 模型建立成功。

既往虽有研究表明右美托咪定预处理能提高 ALI 大鼠 48 h 内生存率, 提示其具有肺保护作用^[15], 但并未指出右美托咪定明确肺保护作用的有效剂量。本研究结果显示, ALI 建模前 30 min 静脉给予低剂量 (0.5 μg/kg) 右美托咪定, 虽然 PaO₂/FiO₂ 比 ALI 组有所改善, 但肺组织损伤评分及 W/D 无改善, 肺组织水肿仍然明显、肺损伤严重。然而使用中等剂量 (1.5 μg/kg) 和大剂量 (4.5 μg/kg) 右美托咪定预处理后不仅 PaO₂/FiO₂ 比 ALI 组有所改善, 而且肺组织损伤评分及 W/D 均降低, 肺组织水肿及肺组织损伤明显减轻, 提示 1.5、4.5 μg/kg 右美托咪定能有效减轻肺组织损伤, 具有肺保护作用, 与 ZHANG 等^[9] 研究结果一致。本研究使用低剂量 (0.5 μg/kg) 右美托咪定预处理 ALI 模型后肺组织损伤评分及 W/D 均无明显改善, 但 PaO₂/FiO₂ 有所改善, 说明 0.5 μg/kg 右美托咪定对 ALI 模型肺功能的改善还是有益的, 而 1.5、4.5 μg/kg 右美托咪定减轻 ALI 效果更明显。

NF-κB 表达与炎症因子及肺损伤存在明显相关性。本研究 ALI 组大鼠建模后肺组织 NF-κB 表达水平明显升高, 肺泡灌洗液中促炎性细胞因子 IL-6、TNF-α 水平也明显升高。ALI 大鼠建模前使用 NF-κB 特异性抑制剂 PDTC 后肺组织 NF-κB 表达水平明显降低, 肺泡灌洗液中促炎性细胞因子 IL-6、IL-10、TNF-α 水平也明显降低; 并且肺组织损伤评分及 W/D 均降低, PaO₂/FiO₂ 升高。既往研究表明, NF-κB 活化在引发肺内炎症反应及肺损伤病理过程中起重要作用, 并且抑制 NF-κB 的激活可减轻肺损伤^[16-17]。

本研究进一步探讨了 1.5、4.5 μg/kg 右美托咪定预处理对 NF-κB 表达、炎症因子及减轻肺损伤的作用, 结果显示, 1.5、4.5 μg/kg 右美托咪定预处理能有效抑制肺组织 NF-κB 的激活, IL-6、IL-10、TNF-α 水平均降低, 肺组织损伤评分及 W/D 也均降低, 并存在剂量相关性, 0.5 μg/kg 右美托咪定预处理效果不明显。有研究发现, 大剂量右美托咪定才可通过激动 α₂-肾上腺能受体并调节细胞 Toll 样受体 4/NF-κB/MAPKs 通路, 减少巨噬细胞分泌 TNF-α、IL-6 和 IL-10^[12]。本研究进一步验证了 4.5 μg/kg 右美托咪定通过抑制 NF-κB 及炎症因子水平在大鼠失血性休克

ALI 模型中的肺保护作用机制。在脂多糖 ALI 动物模型中也观察到 1.5、4.5 μg/kg 右美托咪定能明显降低大鼠肺组织 TNF-α、IL-1β、IL-6 等促炎症细胞因子水平^[9-10]。另外右美托咪定腹腔内注射及持续泵注也显示了明显的 NF-κB 活性抑制作用^[18-19],其机制可能与右美托咪定抑制钙离子的内流相关^[20-21]或通过抑制炎症反应链的正反馈作用,间接抑制 NF-κB 激活^[20-21]。

综上所述,1.5、4.5 μg/kg 右美托咪定预处理可减轻失血性休克大鼠 ALI,其可能与抑制 NF-κB 活化及炎症因子水平的表达相关。

参考文献

[1] TAKEI Y, YAMADA M, SAITO K, et al. Increase in circulating ACE-positive endothelial microparticles during acute lung injury[J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(4): 1801188.

[2] LU Z, CHANG W, MENG S, 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.

[3] GAO Y L, DU Y, ZHANG C, et al. Role of Renin-Angiotensin System in Acute Lung Injury Caused by Viral Infection[J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: 3715-3725.

[4] 颜君,于春锐,孙立新,等. 盐酸戊乙奎醚对肺叶切除术患者单肺通气时血清炎症因子和气道黏蛋白 MUC5AC 表达的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(9): 837-841.

[5] 勾万会,郑峰,尹学哲. 草芙蓉对油酸致大鼠急性肺损伤的保护作用[J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(3): 526-528.

[6] ZHANG L N, GONG W D, LUO J, et al. Exogenous ghrelin ameliorates acute lung injury by modulating the nuclear factor κB inhibitor kinase/nuclear factor κB inhibitor/nuclear factor κB pathway after hemorrhagic shock [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 69: 95-102.

[7] LI B, LI Y, TIAN S, et al. Anti-inflammatory effects of perioperative dexmedetomidine administered as an adjunct to general anesthesia: a meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12342.

[8] WANG K, WU M, XU J, et al. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Anaesth*, 2019, 123(6): 777-794.

[9] ZHANG Q, WU D, YANG Y, et al. Dexmedetomidine alleviates hyperoxia-Induced acute lung injury via inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(5): 1907-1919.

[10] 陶广华,李卫,刘文值. 右美托咪定围术期应用的研究进展[J]. *中国药房*, 2017, 28(5): 706-710.

[11] ZI S F, LI J H, LIU L, et al. Dexmedetomidine-mediated protection against septic liver injury depends on TLR4/MyD88/NF-κB signaling downregulation partly via cholinergic anti-inflammatory mechanisms[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 76: 105898.

[12] HE M, SHI W, YU M, et al. Nicorandil attenuates LPS-induced acute lung injury by pulmonary endothelial cell protection via NF-κB and MAPK pathways[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 4957646.

[13] WANG Y, MAO X, CHEN H, et al. Dexmedetomidine alleviates LPS-induced apoptosis and inflammation in macrophages by eliminating damaged mitochondria via PINK1 mediated mitophagy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73: 471-481.

[14] 黎笔熙, 巴宁, 殷桂林, 等. 乌司他丁对失血性休克/复苏大鼠急性肺损伤的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2015, 35(5): 616-619.

[15] 马燕,于湘友. 不同剂量右美托咪定对脓毒症大鼠早期免疫调节的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(9): 1149-1153.

[16] SHA J, FENG X, CHEN Y, et al. Dexmedetomidine improves acute stress-induced liver injury in rats by regulating MKP-1, inhibiting NF-κB pathway and cell apoptosis [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 14068-14078.

[17] 缪剑霞,陈磊,王良荣,等. 右美托咪啉对心脏瓣膜置换术患者中性粒细胞 NF-κB 活性的影响[J]. *浙江医学*, 2015, 37(19): 1582-1584.

[18] LIU J, HUANG X, HU S, et al. Dexmedetomidine attenuates lipopolysaccharide induced acute lung injury in rats by inhibition of caveolin-1 downstream signaling [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109314.

[19] ZHANG H, SHA J, FENG X, et al. Dexmedetomidine ameliorates LPS induced acute lung injury via GSK-3β/STAT3-NF-κB signaling pathway in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105717.

[20] YUAN M, MENG X W, MA J, et al. Dexmedetomidine protects H9c2 cardiomyocytes against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced intracellular calcium overload and apoptosis through regulating FKBP12. 6/RyR2 signaling [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 3137-3149.

[21] HARA M, ZHOU Z, HEMMINGS H. α2-Adrenergic receptor and isoflurane modulation of presynaptic Ca²⁺ influx and exocytosis in hippocampal neurons [J]. *Anesthesiology*, 2016, 125(3): 535-546.

(收稿日期:2022-11-22 修回日期:2023-04-10)