

# 不同剂量右美托咪定预处理对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的影响

徐璐丹,樊 腾,张红伟,杨明月,马闻苛,秦鹏宇,岳修勤\*

新乡医学院第一附属医院麻醉科,河南 新乡 453100

**[摘要]** 目的:观察不同剂量右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)预处理对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的影响。方法:50只健康雄性SD大鼠,随机分为假手术组(Sham组)、缺血再灌注组(I/R组)、小剂量右美托咪定组(D1组)、中等剂量右美托咪定组(D2组)、较大剂量右美托咪定组(D3组)。Sham组仅行外科操作而不造成缺血,Sham组、I/R组于外科操作前30 min腹腔注射生理盐水1 mL, D1、D2、D3组分别于缺血操作前30 min腹腔注射DEX 50、100、200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。各组分别于术后24、48 h检测S100 $\beta$ 蛋白含量,术后48 h测定Bcl-2、Bax含量及脑梗死体积比。结果:与Sham组相比, D1、D2、D3组S100 $\beta$ 、Bax蛋白含量及脑梗死体积比均升高( $P < 0.05$ ), Bcl-2含量降低( $P < 0.05$ );与I/R组相比, D1、D2、D3组S100 $\beta$ 、Bax蛋白含量及脑梗死体积比均降低( $P < 0.05$ ), Bcl-2含量升高( $P < 0.05$ ); D1、D2、D3组间相比, D3组Bcl-2含量较D1、D2组降低( $P < 0.05$ ), 术后24 h S100 $\beta$ 蛋白含量较D1、D2组升高( $P < 0.05$ ), D1、D2组间差异无统计学意义; D1、D2、D3组间术后48 h S100 $\beta$ 、Bax蛋白含量及脑梗死体积比差异无统计学意义。结论:右美托咪定预处理对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠有神经保护作用,其机制可能与抑制细胞凋亡有关,此作用在50和100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 间无明显差异。

**[关键词]** 右美托咪定;脑缺血;再灌注损伤;S100 $\beta$ ;细胞凋亡

**[中图分类号]** R364.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2018)07-973-05

**doi:**10.7655/NYDXBNS20180719

## Effects of different doses of dexmedetomidine preconditioning on focal cerebral ischemia reperfusion injury in rats

Xu Ludan, Fan Teng, Zhang Hongwei, Yang Mingyue, Ma Wenke, Qin Pengyu, Yue Xiuqin\*

Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, China

**[Abstract]** **Objective:** To explore the effects of different doses of dexmedetomidine (DEX) preconditioning on focal in cerebral ischemia reperfusion injury rats. **Methods:** Fifty healthy male Sprague-Dawley rats were randomly divided into the sham operation group (sham group), the ischemia-reperfusion group (I/R group), the low-dose dexmedetomidine group (D1 group), the medium-dose dexmedetomidine group (D2 group), and the larger-dose dexmedetomidine group (D3 group). The sham group received surgical procedures without causing ischemia. The sham group and the I/R group received 1 mL normal saline intraperitoneally 30 minutes before ischemia, and the D1, D2 and D3 groups were injected with dexmedetomidine in 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  and 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , respectively. The levels of S100 $\beta$  protein were measured 24 h and 48 h after reperfusion, the contents of Bcl-2, Bax and the volume of cerebral infarction were determined 48 h after reperfusion. **Results:** Compared with the I/R group, the protein contents of S100 $\beta$ , Bax, and the volume of cerebral infarction in the D1, D2 and D3 groups were lower ( $P < 0.05$ ), but were higher than those in the sham group ( $P < 0.05$ ); the Bcl-2 expression were increased ( $P < 0.05$ ), but were lower than that in the sham group ( $P < 0.05$ ). The content of Bcl-2 was lower and the content of S100 $\beta$  protein at 24 h after surgery was higher in the D3 group than that in the D1 and D2 groups ( $P < 0.05$ ), but were not statistically different between the D1 and D2 groups. The expression level of protein S100 $\beta$ , Bax and the volume of cerebral infarction were not statistically different between the D1, D2 and D3 groups. **Conclusion:** Dexmedetomidine preconditioning has neuroprotective effect on focal cerebral ischemia reperfusion injury in rats, and the mechanism may be related to the inhibition of

**[基金项目]** 河南省卫生科技创新型人才工程中青年科技创新人才基金资助项目(20114155);河南省高等学校重点科研项目(18B310020)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: xiuqinyue@163.com

apoptosis. The effect of dexmedetomidine has no significant difference between 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  and 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

[Key words] dexmedetomidine; cerebral ischemia; reperfusion injury; S100 $\beta$ ; apoptosis

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(07): 973-977]

目前脑血管疾病已经成为威胁人类健康的主要疾病之一,其中缺血性脑血管病约占70%~85%<sup>[1]</sup>。心、脑、大血管手术及老年、危重患者围术期血流动力学的改变可能导致脑缺血<sup>[2]</sup>。脑缺血引起脑组织细胞损伤,神经元坏死及凋亡,进而引起神经功能障碍,严重影响患者的健康和生活质量,恢复血流后各种炎症介质与细胞因子大量释放、自由基损伤、细胞凋亡、钙超载、神经肽的异常释放等可导致脑缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)进一步加重<sup>[3]</sup>。因此,寻求一种合适有效的治疗药物及措施防治、减轻围术期脑缺血再灌注损伤已成为亟需关注的问题。

右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)是一种强效、高选择性的 $\alpha_2$ 肾上腺素能受体激动剂,因其镇静、镇痛、抗焦虑、抗炎、抗凋亡、中枢性抗交感且对呼吸无明显抑制等作用而广泛应用于临床。近年来研究发现DEX(40  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )有一定的神经保护作用<sup>[4]</sup>,但继续增加剂量至高剂量(500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )时其神经保护作用消失,而低于此剂量时其神经保护作用是否与剂量相关仍存在争议<sup>[5-7]</sup>。本实验旨在研究不同剂量DEX对大鼠脑缺血再灌注损伤的影响,探讨DEX的神经保护作用是否与剂量相关,为临床用药及剂量选择提供实验依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

健康雄性SD大鼠(购于郑州大学实验动物中心),周龄8~10周,体重240~270 g。实验前适应性喂养3 d,饲养室自然采光,温度22~25  $^{\circ}\text{C}$ ,自由进食、饮水。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 动物分组

雄性SD大鼠50只,采用随机数字表法随机分为5组( $n=10$ ):假手术组(Sham组)、缺血再灌注组(I/R组)、小剂量右美托咪定组(D1组)、中等剂量右美托咪定组(D2组)、较大剂量右美托咪定组(D3组)。各组大鼠术前体重、心率、血压差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表1)。Sham组术前30 min腹腔注射

生理盐水1 mL,仅行外科操作而不插入线栓造成脑缺血;I/R组脑缺血操作前30 min腹腔注射生理盐水1 mL;D1、D2、D3组分别于缺血操作前30 min腹腔注射右美托咪定(批号:16120132,江苏恒瑞医药股份有限公司)50、100、200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ (均以生理盐水稀释至50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。

表1 各组大鼠体重、心率、血压比较

Table 1 Weight, heart rate and blood pressure of rat in each group ( $n=10, \bar{x} \pm s$ )

组别	体重(g)	心率(次/min)	收缩压(mmHg)
Sham组	272.90 $\pm$ 8.16	405.50 $\pm$ 30.23	107.60 $\pm$ 17.42
I/R组	267.80 $\pm$ 12.02	393.50 $\pm$ 23.58	113.80 $\pm$ 9.77
D1组	269.40 $\pm$ 9.36	393.50 $\pm$ 15.99	111.20 $\pm$ 10.90
D2组	264.50 $\pm$ 11.97	385.70 $\pm$ 31.67	119.40 $\pm$ 14.86
D3组	268.10 $\pm$ 13.64	394.50 $\pm$ 35.00	110.80 $\pm$ 14.48

#### 1.2.2 模型制备

采用线栓法制备大鼠左侧大脑中动脉闭塞(MCAO)模型,拔出线栓(型号:2432A5,北京西浓公司)实现再灌注制备大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤模型<sup>[8]</sup>。术前、术中监测大鼠心率、无创血压。术前24 h禁食不禁水,称重后10%水合氯醛300  $\text{mg}/\text{kg}$ 腹腔注射麻醉,翻正反射消失后仰卧位固定于自制手术台上。大鼠颈部备皮,碘伏消毒后取颈正中偏左切口切开皮肤,仔细分离各层组织,暴露出胸锁乳突肌,钝性分离胸锁乳突肌与胸骨舌骨肌。左侧颈总动脉(CCA)暴露后,向上分离出颈内动脉(ICA)、颈外动脉(ECA),用丝线结扎颈总动脉近心端及颈外动脉远心端,颈内、颈外动脉近分叉处只穿线不结扎,于颈外动脉两丝线间用显微剪剪一切口,将线栓从切口插入后收紧颈外动脉近心端线结并于切口处剪断颈外动脉,调整角度至线栓进入颈内动脉,继续向颅内方向推进线栓阻塞左侧大脑中动脉血流,至有阻力时停止,插入深度约18~20 mm(线栓标志点约位于颈总动脉分叉处)。缺血90 min后拔出线栓,解开线结,实现再灌注。电刀凝闭颈外动脉两断端,查无出血后缝合皮肤。大鼠清醒后放回笼中单独饲养,自由进食、饮水。

### 1.2.3 模型筛选

模型组大鼠脑缺血再灌注24 h Longa 评分法观察并记录术后神经功能评分<sup>[9]</sup>:无神经损伤症状记为0分;手术对侧前肢不能完全伸展记为1分;行走时向手术对侧转圈记为2分;行走时身体向手术对侧倾倒记为3分;不能自发行走,有意识丧失记为4分。Longa 评分 $\geq 1$ 分认为模型制备成功。舍去无神经损伤症状(0分,共3只)或术中出血较多、蛛网膜下腔出血及处死前死亡等非实验所需之异常大鼠(共6只),用符合相同条件的大鼠给予相同处理以补齐样本数量。

### 1.2.4 血清S100 $\beta$ 蛋白含量检测

各组大鼠分别于再灌注24、48 h麻醉后心脏采血1 mL,室温静置2 h,3 000 r/min离心20 min,取上清,-80 °C保存备用。采用酶联免疫吸附剂测定(ELISA)法检测S100 $\beta$ 蛋白含量,按照试剂盒(武汉 Elab-science Biotechnology 公司)说明书进行操作。

### 1.2.5 脑组织 Bcl-2、Bax 含量检测

蛋白免疫印迹(Western blot)法测定脑组织 Bcl-2、Bax 含量。每组各取5只大鼠于再灌注48 h采血后断头取脑组织,梗死区脑组织称重后加入裂解液于玻璃匀浆管内匀浆提取脑组织总蛋白,12 000 g 4 °C离心5 min取上清,BCA 蛋白浓度测定试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司)测定总蛋白浓度,以 $\beta$ -actin 为内参。蛋白样品加入5 $\times$ 上样缓冲液,100 °C水浴5 min使蛋白变性,每加样孔上样40  $\mu$ g 蛋白以 SDS-PAGE 分离蛋白后将蛋白转印至 PVDF 膜上,5%脱脂奶粉封闭2 h,兔抗鼠一抗(稀释度 $\beta$ -actin 1:2 000, Bcl-2 1:500, Bax 1:1 000, Santa Cruz 公司,美国)4 °C孵育过夜, TBST 洗膜3次,辣根过氧化物酶标记山羊抗兔二抗(稀释度1:5 000, Santa Cruz 公司,美国)室温摇床孵育1 h, TBST 洗膜3次,化学发光 HRP 底物 A、B 混合液(Millipore 公司,美国)浸湿后, Amersham Imager 600 化学发光荧光成像系统(GE 公司,美国)成像。Image J 软件计算蛋白条带灰度值,以目的蛋白与 $\beta$ -actin 灰度值的比值表示其蛋白表达水平。

### 1.2.6 脑梗死体积比

每组各取5只大鼠再灌注后48 h麻醉后迅速断头取脑,-20 °C冷冻20 min,去除嗅球、脑干和小脑,从额极到枕极切成2 mm厚冠状脑片,迅速置于2% TTC 溶液中37 °C避光染色15 min,翻动脑片继续染色15 min以充分染色,显色完全后数码相机拍照, Image Pro Plus6.0 图像处理软件计算脑梗死体积比。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS21.0 统计软件对数据进行统计学处理,各组计量资料均进行正态检验和方差齐性检验,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),组间两两比较采用 LSD 法, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 神经功能评分、脑梗死体积比

与 Sham 组相比,4 组模型组大鼠的神经功能评分、脑梗死体积比升高( $P < 0.05$ );与 I/R 组相比,D1、D2、D3 组神经功能评分、脑梗死体积比降低( $P < 0.05$ );而 D1、D2、D3 组间神经功能评分、脑梗死体积比差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表2)。TTC 染色结果见图1。

表2 各组大鼠缺血再灌注后神经功能评分、脑梗死体积比  
Table 2 Neurological score and infarct volume ratio in rats after ischemia-reperfusion in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Longa 评分(分, n=10)	脑梗死体积比(% , n=5)
Sham 组	0	0
I/R 组	2.36 $\pm$ 0.50*	27.84 $\pm$ 3.25*
D1 组	1.80 $\pm$ 0.42**	17.57 $\pm$ 2.00**
D2 组	1.80 $\pm$ 0.63**	18.06 $\pm$ 2.40**
D3 组	1.91 $\pm$ 0.54**	20.10 $\pm$ 2.96**

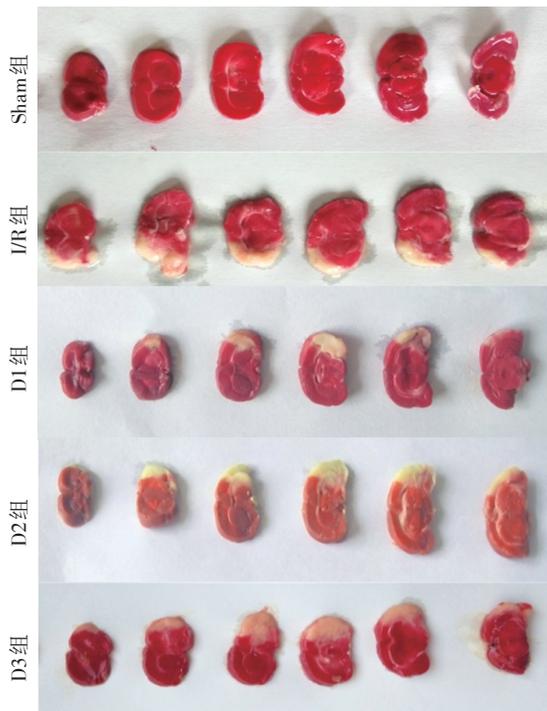
与 Sham 组比较,\* $P < 0.05$ ;与 I/R 组比较,\*\* $P < 0.05$ 。

### 2.2 血清 S100 $\beta$ 蛋白含量

与 Sham 组相比,I/R 组、D1、D2、D3 组大鼠缺血再灌注后24、48 h血清 S100 $\beta$  蛋白水平均显著升高( $P < 0.05$ );与 I/R 组相比,D1、D2、D3 组缺血再灌注后24、48 h血清 S100 $\beta$  蛋白水平均显著降低( $P < 0.05$ );D1、D2、D3 组间比较,D3 组血清 S100 $\beta$  蛋白在缺血再灌注后24 h较 D1、D2 组有所升高( $P < 0.05$ ),D1、D2 组差异无统计学意义( $P > 0.05$ );缺血再灌注后48 h血清 S100 $\beta$  蛋白在 D1、D2、D3 组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表3)。

### 2.3 脑组织 Bcl-2、Bax 蛋白表达水平

Western blot 结果显示,D1、D2、D3 组 Bcl-2 表达量较 Sham 组减少( $P < 0.05$ ),较 I/R 组有所升高( $P < 0.05$ ),D1、D2 组较 D3 组升高( $P < 0.05$ ),D1、D2 组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ );D1、D2、D3 组 Bax 蛋白表达水平较 Sham 组升高( $P < 0.05$ ),较 I/R 组降低( $P < 0.05$ ),3 组间相比无明显差异( $P > 0.05$ ,图2)。



红色为正常脑组织,白色为梗死区脑组织。

图1 TTC染色结果

Figure 1 Results of TTC staining

表3 各组大鼠血清S100β蛋白含量

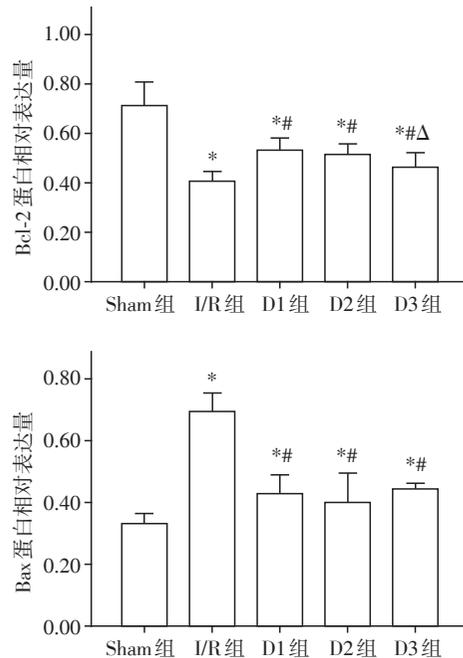
Table 3 The content of S100β protein in serum of rats in each group (pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	再灌注后 24 h	再灌注后 48 h
Sham组	75.40 ± 5.25	73.16 ± 6.32
I/R组	223.02 ± 18.00 <sup>*</sup>	206.40 ± 10.88 <sup>*</sup>
D1组	144.43 ± 9.33 <sup>*#</sup>	127.98 ± 15.59 <sup>*#</sup>
D2组	153.10 ± 6.16 <sup>*#</sup>	137.92 ± 15.98 <sup>*#</sup>
D3组	167.72 ± 6.50 <sup>*#Δ</sup>	139.90 ± 15.68 <sup>*#</sup>

与Sham组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与I/R组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与D1、D2组比较,<sup>Δ</sup> $P < 0.05$ ( $n=10$ )。

### 3 讨论

临床上脑缺血最常累及的部位是大脑中动脉供血区,线栓法制备MCAO模型时阻塞一侧大脑中动脉血流,造成局灶性脑缺血,拔除线栓即可恢复大脑中动脉血流实现再灌注,可模拟临床常见的脑梗塞再通情况,模拟人类患病时的病理生理变化。因大鼠脑血管解剖结构和功能与人类相似,SD大鼠在MCAO后脑梗死体积较大较恒定,且性格温顺,生长快,抗感染能力强,能耐受外科手术和多次麻醉,故选用SD大鼠采取线栓法制备左侧MCAO模型作为本实验的基础,为了排除性别对实验结果的干



与Sham组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与I/R组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与D1、D2组比较,<sup>Δ</sup> $P < 0.05$ ( $n=5$ )。

图2 各组大鼠脑组织Bcl-2、Bax蛋白表达水平

Figure 2 Expression of Bcl-2 and Bax protein in rat brain tissues of each group

扰<sup>[10]</sup>,选用单性别雄性大鼠制备动物模型。大鼠右美托咪定的使用剂量大于人类使用剂量,参考相关文献<sup>[4,11-13]</sup>及预实验结果和实验可行性,本实验选用腹腔注射右美托咪定50、100、200 μg/kg作为不同剂量组进行研究。

S100β蛋白是一种酸性钙结合蛋白,是星形胶质细胞活化和(或)损伤的重要标志之一,可反映脑缺血后脑水肿程度、梗死体积,预测远期神经功能转归。局灶性脑缺血后血脑屏障(blood brain barrier, BBB)受到严重破坏,脑脊液中S100β渗透到血液循环,此时血清S100β水平可反映脑脊液S100β水平进而反映神经功能损害程度<sup>[14]</sup>。Bcl-2、Bax是目前已知的调控细胞凋亡最重要的基因,Bcl-2抑制细胞凋亡,Bax促进细胞凋亡。本研究发现,局灶性脑缺血再灌注后,大鼠血清S100β蛋白、脑组织Bax水平及脑梗死体积较假手术组明显升高,右美托咪定预处理能显著减轻其水平;脑组织Bcl-2水平较假手术组降低,右美托咪定预处理能使其水平回升,表明右美托咪定预处理对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤有保护作用,其机制可能与抑制细胞凋亡有关。

有研究发现DEX可能通过抑制炎症反应,减

少儿茶酚胺和兴奋性氨基酸含量而起神经保护作用<sup>[15]</sup>,但高剂量右美托咪定未表现出明显神经保护作用,而低于高剂量的右美托咪定的神经保护作用是否有剂量依赖性仍不十分清楚<sup>[5-7]</sup>。本实验选取低于高剂量的不同剂量右美托咪定进行研究,结果显示,D1、D2、D3组腹腔注射右美托咪定术后神经功能评分、脑梗死体积比、Bax、术后48 h S100 $\beta$ 蛋白含量差异无统计学意义,但Bcl-2表达量D1、D2组高于D3组、术后24 h S100 $\beta$ 蛋白含量D3组高于D1、D2组,说明右美托咪定在50、100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 间神经保护作用无明显差异,而剂量达到200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 时其神经保护作用与剂量的关系仍需进一步探讨。这可能与200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 时大鼠血压升高,血流动力学变化抵消了部分神经保护作用有关。因本研究剂量选择及样本量较少,仍需增加不同剂量组、加大样本量进一步研究。

综上所述,右美托咪定预处理对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤有神经保护作用,其机制可能与减少细胞凋亡有关,其作用在50和100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 间无明显差异。

#### [参考文献]

- [1] Lu Q, Wang J, Jiang J, et al. rLj-RGD3, A novel recombinant toxin protein from *Lpampetra japonica*, protects against cerebral reperfusion injury following middle cerebral artery occlusion involving the integrin-PI3K/Akt pathway in rats[J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0165093
- [2] Xiang YC, Xiao YG, Qin G, et al. Effects of dexmedetomidine postconditioning on myocardial ischemia and the role of the PI3K/Akt-dependent signaling pathway in reperfusion injury[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(1): 797-803
- [3] Li T, Qin JJ, Yang X, et al. The ubiquitin E3 ligase TRAF6 exacerbates ischemic stroke by ubiquitinating and activating Rac1 [J]. J Neurosci, 2017, 37(50): 12123-12140
- [4] Akpınar H, Nazıroğlu M, Övey İS, et al. The neuroprotective action of dexmedetomidine on apoptosis, calcium entry and oxidative stress in cerebral ischemia-induced rats: Contribution of TRPM2 and TRPV1 channels [J]. Sci Rep, 2016, 6: 37196
- [5] Liu JR, Yuki K, Baek C, et al. Dexmedetomidine-induced neuroapoptosis is dependent on its cumulative dose [J]. Anesth Analg, 2016, 123(4): 1008-1017
- [6] 郑羨河,胡双燕,张昌锋,等. 右美托咪啉对重度颅脑损伤患者术后颅内压的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2012, 32(2): 148-151
- [7] 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
- [8] Ma XD, Hang LH, Shao DH, et al. TDAG8 activation attenuates cerebral ischaemia-reperfusion injury via Akt signalling in rats[J]. Exp Neurol, 2017, 293: 115-123
- [9] Liu S, Zhu S, Zou Y, et al. Knockdown of IL-1 $\beta$  improves hypoxia-ischemia brain associated with IL-6 up-regulation in cell and animal models [J]. Mol Neurobiol, 2015, 51(2): 743-752
- [10] 郭淑娟,王琮民. 性别因素对局灶脑缺血再灌注损伤大鼠脑梗死体积及脑血流的影响[J]. 山东医药, 2016, 56(4): 29-31
- [11] Wang Y, Han R. Dexmedetomidine post-treatment induces neuroprotection via activation of extracellular signal-regulated kinase in rats with subarachnoid haemorrhage [J]. Br J Anaesth, 2016, 116(3): 384-392
- [12] Miller DL, Dou C, Dong Z. The influence of dexmedetomidine on ultrasound-induced pulmonary capillary hemorrhage in rats[J]. Ultrasound Med Biol, 2016, 42(4): 964-970
- [13] Liu G, Song H, Qiu L, et al. Dexmedetomidine preconditioning inhibits the long term inflammation induced by renal ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Acta Cir Bras, 2016, 31(1): 8-14
- [14] Jiang D, Wang Y, Zang Y, et al. Neuroprotective effects of rhGLP-1 in diabetic rats with cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. Drug Dev Res, 2016, 77(3): 124-133
- [15] Yan X, Cheng X, Zhou L, et al. Dexmedetomidine alleviates lipopolysaccharide-induced lung injury in Wistar rats [J]. Oncotarget, 2017, 8(27): 44410-44417

[收稿日期] 2018-03-09