

· 基础研究 ·

右美托咪定对大鼠离体肺缺血再灌注所致线粒体损伤的影响

朱楚云¹, 庞庆丰², 王志萍^{1*}

¹南京医科大学附属无锡市人民医院麻醉科, 江苏 无锡 214023; ²江南大学无锡医学院, 江苏 无锡 214122

[摘要] 目的:探究右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)对大鼠离体肺缺血再灌注所致线粒体损伤的影响。方法:将SD大鼠随机分成4组($n=6$):对照组(C组)、缺血再灌注组(IR组)、1 nmol/L Dex组(D₁组)、10 nmol/L Dex组(D₁₀组),制备大鼠离体肺缺血再灌注模型。记录平衡末(T₀)、再灌注即刻(T₁)、再灌注30 min(T₂)和再灌注60 min(T₃)时的潮气量(tidal volume, V_T)、肺顺应性(compliance, C_{dyn})、气道阻力(airway resistance, R_{aw})和肺静脉氧分压(oxygen partial, PaO₂);测定肺湿/干重比;HE染色观察组织病理学改变;测定灌流末流出液乳酸脱氢酶(LDH)活性和肺组织中活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)、三磷酸腺苷(ATP)含量以及超氧化物歧化酶(SOD)活性。分离肺组织线粒体,检测线粒体肿胀程度和线粒体膜电位(MMP)。结果:与C组相比,IR组、D₁组、D₁₀组肺功能不同程度降低,LDH活性升高,ROS、MDA增加,SOD活性下降,ATP生成减少,线粒体肿胀程度升高,MMP下降($P < 0.05$);与IR组相比,D₁组、D₁₀组肺功能改善,病理显示肺损伤明显减轻,LDH释放减少,ROS、MDA含量减少,SOD活性升高,ATP生成增加,线粒体肿胀程度减轻,MMP上升($P < 0.05$);与D₁组相比,D₁₀组改善肺功能作用更明显,R_{aw}下降,LDH活性降低,SOD活性升高,线粒体肿胀程度减轻($P < 0.05$)。结论:右美托咪定减轻了离体肺缺血再灌注损伤,其机制可能与减轻线粒体损伤,减少氧化应激反应有关。

[关键词] 右美托咪定;离体肺;缺血-再灌注损伤;线粒体

[中图分类号] R364.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)04-545-06

doi:10.7655/NYDXBNS20200415

Effects of dexmedetomidine on ischemia/reperfusion-induced mitochondrial injury in a rat *ex vivo* lung model

ZHU Chuyun¹, PANG Qingfeng², WANG Zhiping^{1*}

¹Department of Anesthesiology, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023; ²Wuxi Medical School, Jiangnan University, Wuxi 214122, China

[Abstract] **Objective:** To evaluate the effect of dexmedetomidine on ischemia/reperfusion-induced mitochondrial injury in a rat *ex vivo* lung model. **Methods:** Sprague-Dawley rats were randomly divided into four groups ($n=6$ each): control group (group C), ischemia/reperfusion group (group IR), 1 nmol/L of dexmedetomidine group (group D₁) and 10 nmol/L of dexmedetomidine group (group D₁₀). An interleukin 2(IL-2) *ex vivo* lung perfusion system was used to establish a rat lung model of ischemia-reperfusion injury. Airway pressure (R_{aw}), lung compliance (C_{dyn}), perfusion flow (V_T) and pulmonary venous oxygen partial pressure (PaO₂) were recorded at four points in time: the end of balance (T₀), 0 min (T₁), 30 min (T₂) and 60 min (T₃) of reperfusion. Lung injury was assessed by histopathological changes and lung wet/dry (W/D) weight ratio. The levels of lactate dehydrogenase (LDH), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), reactive oxygen species (ROS), and adenosine triphosphate (ATP) were measured. Mitochondrial swelling and mitochondrial membrane potential (MMP) were measured. **Results:** Compared with group C, the pulmonary function of group IR, D₁, and D₁₀ worsened. LDH activity increased, as well as the content of ROS and MDA. SOD activity and the production of ATP decreased. The level of mitochondrial swelling increased, and mitochondrial MMP decreased in group D₁ and D₁₀ ($P < 0.05$). Compared with group IR, the pulmonary function of group D₁ and D₁₀ was improved, and pathological changes showed that lung injury was significantly reduced. The activity of LDH decreased, content of ROS and MDA decreased, SOD activity and ATP production increased, mitochondrial swelling decreased, MMP increased ($P < 0.05$). Compared with group D₁, the pulmonary function of group D₁₀

[基金项目] 无锡市医学领军人才与创新团队项目(CXTD001)

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

was improved, R_{aw} and LDH activity decreased while SOD activity increased, and mitochondrial swelling reduced ($P < 0.05$).

Conclusion: Dexmedetomidine can alleviate lung ischemia/reperfusion injury in a rat *ex vivo* lung model, and the mechanism may be related to alleviating mitochondrial injury and oxidative stress.

[Key words] dexmedetomidine; *ex vivo* lung; ischemia/reperfusion injury; mitochondria

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(04):545-550]

肺缺血再灌注损伤(lung ischemia-reperfusion injury, LIRI)是影响肺移植早期移植物功能障碍发生率和术后死亡率的主要危险因素^[1],其病理生理机制复杂,与活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成、细胞内钙超载、中性粒细胞激活等直接相关^[2]。其中大量ROS的活化导致线粒体损伤,引起线粒体功能障碍,是导致肺损伤的主要因素之一^[3]。右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)是一种新型的具有高度选择性的 α_2 -肾上腺素能受体激动剂,目前已作为辅助镇静药物广泛应用于临床麻醉管理和重症监测治疗中。除镇静作用外,多项研究表明Dex在各种动物缺血再灌注(ischemia-reperfusion, IR)损伤模型中发挥器官保护作用,其机制可能与抗炎、抗氧化和抗凋亡等作用相关^[4-8]。Dex保护IR肺的线粒体机制尚未见相关报道。本研究拟通过建立大鼠离体LIRI模型,探讨右美托咪定对LIRI的保护作用,并推测其对线粒体功能影响的可能机制。

1 材料和方法

1.1 材料

SPF级成年雄性SD大鼠24只,体重(280 ± 40)g,购自苏州昭衍新药研究中心有限公司,许可证号SCXK(苏)2013-0003。盐酸右美托咪定注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司),戊巴比妥钠(Sigma公司,美国),肝素钠注射液(上海第一生化药业有限公司),牛血清白蛋白(Amresco公司,美国),HE染色试剂盒(上海碧云天),乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、ROS、丙二醛(malonaldehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)检测试剂盒(南京建成科技有限公司),线粒体/胞浆制备试剂盒(北京普利莱有限公司),IL-2离体肺灌流系统(HSE公司,德国)。K-H液(mmol/L): NaCl 118, NaHCO_3 24.9, KCl 4.7, MgSO_4 1.2, KH_2PO_4 1.2, CaCl_2 0.3, 牛血清白蛋白 2%, HEPES 0.3%, 葡萄糖 0.1%, pH 7.4。

1.2 方法

1.2.1 模型建立与分组

参照文献[9]介绍方法,用IL-2肺离体灌流系统建立大鼠离体LIRI模型。按80 mg/kg剂量腹腔注射3%戊巴比妥钠麻醉,仰卧位固定,经口气管插管,接呼吸机正压通气,吸入空气,呼吸机潮气量设置10 mL/kg,频率70次/min,吸呼比1:2。开胸后向心尖处注射250 U/mL肝素钠1 mL,右心室剪一小口,插入导管至肺动脉并固定,灌流液经此流入,在左心室剪一小口,插入导管至左心房并固定,灌流液经此流出形成闭合回路。游离心肺组织,置于IL-2系统内改负压通气模式,打开软件监测肺功能指标。灌流液维持37℃,并以10 cmH₂O恒压模式灌流。

大鼠采用随机数字表法分为4组($n=6$):对照组(C组)、缺血再灌注组(IR组)、1 nmol/L Dex组(D₁组)、10 nmol/L Dex组(D₁₀组)。C组持续灌流105 min,IR组、D₁组、D₁₀组平衡15 min后停止通气灌流30 min以模拟肺组织缺血缺氧,再通气复灌60 min,其中D₁、D₁₀组K-H灌流液中分别加入1 nmol/L和10 nmol/L Dex^[10]。

1.2.2 肺功能指标检测

取平衡末(T_0)、再灌注即刻(T_1)、再灌注30 min(T_2)和再灌注60 min(T_3)4个时间点,分别记录肺潮气量(V_T)、肺顺应性(C_{dyn})、气道阻力(R_{aw})和肺静压氧分压(PaO_2)的数值进行统计分析。

1.2.3 肺组织湿/干重比检测

取灌流后右肺上叶,滤纸吸干表面液体后称取湿重。置于60℃电热恒温干燥箱烘烤至间断3次称量重量无改变,记录此时的重量为干重。两者之比即为湿/干重比(W/D),反映肺水肿情况。

1.2.4 肺组织病理切片

取左下肺组织,修剪成合适大小,置于10%中性福尔马林中固定48 h,常规脱水,石蜡包埋,组织切片后行苏木精-伊红(HE)染色,光镜下观察肺组织病理学改变。

1.2.5 灌流液 LDH 活性检测

取灌流末流出液,按试剂盒说明检测流出液中 LDH 活性。

1.2.6 肺组织生化指标检测

取灌流后肺组织,按试剂盒说明检测各组样品中 MDA、ATP 含量和 SOD 活性。将肺组织制成 5% 匀浆液,1 000 g 离心 10 min 取上清,BCA 法检测蛋白浓度。测定孔加 190 μL 上清、10 μL DCFH-DA 工作液,对照组加 190 μL 上清、10 μL PBS,37 ℃ 孵育 30 min,设定激发波长 485 nm、发射波长 525 nm,检测其荧光强度以反映 ROS 水平。

1.2.7 线粒体肿胀程度和膜电位检测

取灌流后肺组织,按试剂盒说明分离线粒体和胞浆蛋白。配制线粒体肿胀液(nmol/L):蔗糖 125, KCl 50, KH₂PO₄ 2, HEPES 10, pH 7.4。调整线粒体蛋白终浓度为 0.5 g/L,加入 200 μmol/L CaCl₂, 30 ℃ 下用紫外分光光度计检测 540 nm 处的吸光度,持续记录 10 min。其下降程度反映线粒体肿胀程度。配制膜电位缓冲液(nmol/L):甘露醇 225,蔗糖 70, HEPES 5, KH₂PO₄ 4, MgCl₂ 2, Rh123 3×10⁻⁴, pH 7.2。调整线粒体蛋白终浓度为 0.5 g/L,设定激发波长 503 nm、发射波长 525 nm,加入 40 μmol/L CaCl₂ 诱导

Rh123 释放,检测其荧光强度以反映线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP)。

1.3 统计学方法

用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用单因素方差分析比较组间差异,SNK 法行多重比较,肺功能指标采用重复测量的方差分析进行统计分析, $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肺功能指标检测

灌流平衡末(T₀)时,各组大鼠整体肺功能参数无统计学差异。从再灌注即刻(T₁)起,与 C 组相比,其余各组 V_T、C_{dyn} 和 PaO₂ 呈下降趋势,R_{aw} 呈上升趋势。与 IR 组相比,再灌注 30 min(T₂)以后 D₁ 组和 D₁₀ 组 V_T、C_{dyn} 和 PaO₂ 均有明显提高,R_{aw} 明显降低。与 D₁ 组相比,再灌注 60 min(T₂)时 D₁₀ 组 R_{aw} 明显降低($P < 0.05$,表 1)。

2.2 肺组织病理学改变

如图 1 所示,与 C 组相比,IR 组肺组织肺泡结构破坏,破裂塌陷,肺间质水肿增宽,大量炎性细胞浸润。而与 IR 组相比,D₁ 组、D₁₀ 组肺泡结构相对完

表 1 Dex 对 LIRI 后大鼠肺功能的影响

Table 1 Effect of Dex on pulmonary function after LIRI					($\bar{x} \pm s$)
组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	
V _T (mL/kg)					
C 组	2.13 ± 0.13	1.93 ± 0.16	1.72 ± 0.13	1.53 ± 0.12	
IR 组	2.22 ± 0.17	1.33 ± 0.14 ^a	0.99 ± 0.12 ^a	0.61 ± 0.12 ^a	
D ₁ 组	2.19 ± 0.20	1.40 ± 0.09 ^a	1.16 ± 0.16 ^a	0.96 ± 0.15 ^{ab}	
D ₁₀ 组	2.16 ± 0.13	1.48 ± 0.17 ^{ab}	1.28 ± 0.15 ^{ab}	1.10 ± 0.11 ^{ab}	
C _{dyn} (mL/cm)					
C 组	0.55 ± 0.05	0.48 ± 0.05	0.43 ± 0.05	0.38 ± 0.03	
IR 组	0.55 ± 0.06	0.28 ± 0.06 ^a	0.21 ± 0.06 ^a	0.12 ± 0.04 ^a	
D ₁ 组	0.56 ± 0.05	0.40 ± 0.08 ^{ab}	0.33 ± 0.05 ^{ab}	0.26 ± 0.05 ^{ab}	
D ₁₀ 组	0.54 ± 0.04	0.41 ± 0.03 ^{ab}	0.36 ± 0.03 ^{ab}	0.32 ± 0.10 ^{ab}	
PaO ₂ (mmHg)					
C 组	234 ± 14	221 ± 12	230 ± 17	199 ± 22	
IR 组	224 ± 15	137 ± 10 ^a	146 ± 9 ^a	87 ± 14 ^a	
D ₁ 组	239 ± 12	169 ± 14 ^{ab}	177 ± 13 ^{ab}	135 ± 20 ^{ab}	
D ₁₀ 组	233 ± 21	175 ± 26 ^{ab}	183 ± 31 ^{ab}	157 ± 29 ^{ab}	
R _{aw} [cmH ₂ O(mL·s)]					
C 组	0.30 ± 0.02	0.32 ± 0.02	0.33 ± 0.03	0.35 ± 0.03	
IR 组	0.30 ± 0.02	0.35 ± 0.02 ^a	0.41 ± 0.02 ^a	0.58 ± 0.08 ^a	
D ₁ 组	0.33 ± 0.02	0.34 ± 0.02	0.40 ± 0.02 ^a	0.47 ± 0.06 ^{ab}	
D ₁₀ 组	0.32 ± 0.03	0.34 ± 0.02	0.36 ± 0.03 ^b	0.39 ± 0.03 ^{bc}	

与 C 组比较,^a $P < 0.05$;与 IR 组比较,^b $P < 0.05$;与 D₁ 组比较,^c $P < 0.05$ ($n=6$)。

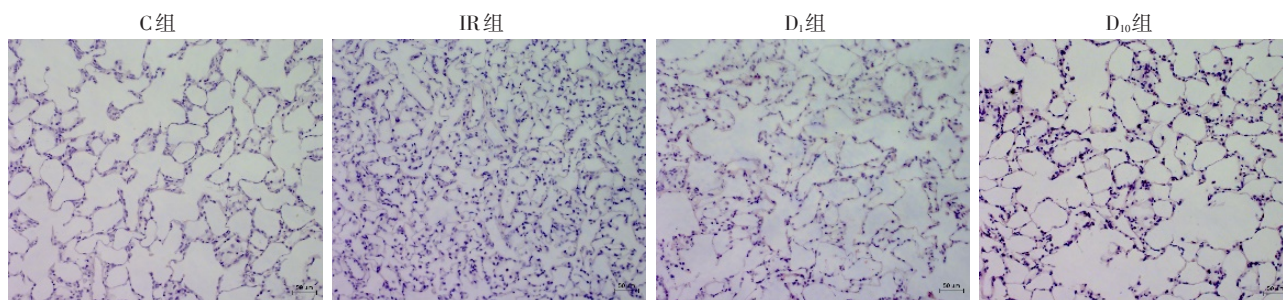


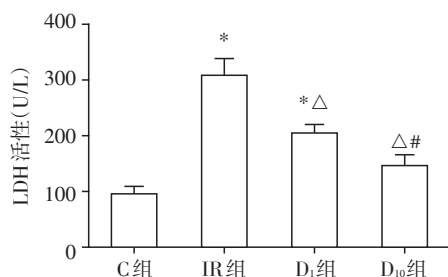
图1 Dex对LIRI后大鼠肺组织病理学变化的影响(HE染色,×100)

Figure 1 Effect of Dex on histopathological changes of lung tissue after LIRI (HE staining, ×100)

整,肺间隔充血水肿、炎性细胞浸润程度明显减轻。

2.3 灌流液LDH活性

如图2所示,与C组相比,IR组、D₁组LDH活性增加,IR组更显著($P < 0.05$);与IR组相比,D₁组、D₁₀组LDH活性明显下降($P < 0.05$);与D₁组相比,D₁₀组LDH活性降低($P < 0.05$)。



与C组比较,* $P < 0.05$;与IR组比较,Δ $P < 0.05$;与D₁组比较,
$P < 0.05$ ($n=6$)。

图2 Dex对再灌注末流出液中LDH活性的影响

Figure 2 Effect of Dex on LDH activity in perfusate at the end of reperfusion

2.4 肺组织水肿程度和生化指标水平

灌流后测定肺湿/干重比反映肺的水肿情况。同C组相比,IR组、D₁组和D₁₀组都有不同程度的肺水肿,以IR组最为显著($P < 0.05$)。同IR组相比,D₁组、D₁₀组湿/干重比明显降低($P < 0.05$)。SOD、MDA、ROS是反映机体氧化应激程度的重要指标。同C组

相比,IR组和D₁组的SOD活性下降,MDA和ROS含量升高,D₁₀组ROS含量升高($P < 0.05$)。与IR组相比,D₁组、D₁₀组MDA、ROS含量显著减少,D₁₀组SOD活性升高($P < 0.05$)。D₁₀组SOD活性较D₁组升高($P < 0.05$,表2)。

2.5 线粒体肿胀程度、MMP和ATP含量

与C组相比,IR组、D₁组和D₁₀组吸光度变化有不同程度的增加,线粒体MMP下降,ATP生成减少,IR组变化最为显著($P < 0.05$)。与IR组相比,D₁组和D₁₀组吸光度变化减少,说明线粒体肿胀程度减轻,ATP生成明显增加,D₁₀组线粒体MMP上升($P < 0.05$)。D₁₀组吸光度变化较D₁组小,线粒体肿胀程度与D₁组相比减轻($P < 0.05$,图3)。

3 讨论

在肺移植中,供体肺获取时由于初始缺氧,ATP耗尽而发生肺损伤,在移植过程中由于氧气供应和血流突然恢复,产生氧化应激反应,引起促炎性因子释放,使肺损伤进一步加重。IR损伤导致活性氧的过量生成,超过抗氧化防御,并迅速促进超氧化物和其他ROS生成。钙离子在细胞内大量积聚,氧自由基的大量生成,对细胞和线粒体膜造成损伤,线粒体膜通透性转换孔(mPTP)异常开放,MMP下降,引发线粒体功能障碍,导致ATP合成受损,线粒体能量代谢障碍,线粒体肿胀,释放细胞色素c等促

表2 Dex对LIRI后肺组织W/D比值和SOD、MDA、ROS水平的影响

Table 2 Effect of Dex on lung tissues Wet/Dry weight ratio and content of ROS, MDA and the activity of SOD after IR ($\bar{x} \pm s$)

组别	W/D 比值	SOD(U/mg)	MDA(nmol/mg)	ROS(a.u×10 ⁸)
C组	5.91 ± 0.77	489 ± 53	0.86 ± 0.25	1.47 ± 0.12
IR组	9.74 ± 1.10*	296 ± 46*	2.06 ± 0.40*	4.49 ± 0.57*
D ₁ 组	6.82 ± 1.62*Δ	350 ± 30*	1.26 ± 0.31*Δ	2.54 ± 0.35*Δ
D ₁₀ 组	7.17 ± 1.87*Δ	455 ± 25*Δ#	1.05 ± 0.23Δ	2.18 ± 0.45*Δ

与C组比较,* $P < 0.05$;与IR组比较,Δ $P < 0.05$;与D₁组比较,# $P < 0.05$ ($n=6$)。

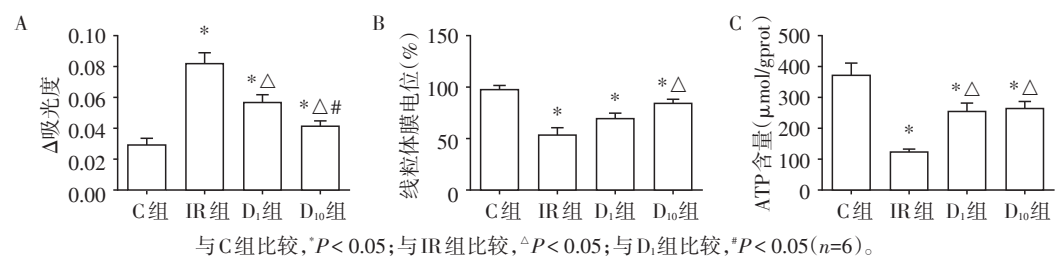


图3 Dex对LIRI后大鼠肺组织线粒体肿胀程度(A)、MMP(B)和ATP含量(C)的影响

Figure 3 Effect of Dex on mitochondrial swelling level (A), mitochondria membrane potential (B) and ATP concentration in lung tissues (C) after LIRI

细胞凋亡因子,激活凋亡通路,引起细胞凋亡^[11-15]。本实验通过体外肺灌注技术(EVLP)制备大鼠离体LIRI模型,IR组肺功能下降,肺泡组织破坏,肺间隔水肿增厚,炎性物质渗出,LDH释放增加,提示模型制备成功;氧化应激程度增加,ATP生成减少,线粒体肿胀程度升高,间接反映mPTP开放程度升高,MMP下降,提示线粒体受损。

右美托咪定作为一种高选择性的 α_2 -肾上腺素能受体激动剂,于1999年应用于重症监护病房患者的镇静。随后越来越多的研究报道了其作为IR损伤保护剂对肠、心脏、肾脏、肺和脑等关键器官发挥保护作用。其机制主要是通过调控离子通道和基因表达来调节生理功能,包括神经递质释放、胰岛素分泌、血管收缩、肾钠重吸收和肠内氯分泌等^[16]。多项研究显示线粒体在Dex发挥器官保护作用中占据重要地位。有研究认为介导线粒体损伤的主要因素之一是mPTP的开放^[17]。持久的PTP开放可导致过量的液体进入线粒体基质,导致基质肿胀和线粒体外膜破裂,最后导致膜间隙内促细胞凋亡因子,包括细胞色素c、Smac和凋亡酶激活因子(APAF-1)等释放,激活线粒体依赖性细胞凋亡途径,激活caspase-3和caspase-7导致细胞形态和功能改变。Fu等^[18]研究显示Dex在脂多糖(LPS)诱导大鼠急性肺损伤(ALI)模型中抑制细胞ATP减少和MMP下降,抑制细胞质细胞色素c释放和caspase-3活性,抑制Bax上调和Bcl-2下调,揭示Dex可以通过改善氧化应激、线粒体功能障碍和线粒体依赖性细胞凋亡对ALI大鼠模型发挥肺保护作用。此外,Dex通过抑制MMP下降、caspase-3的激活和细胞色素c的释放,减轻IR引发的细胞收缩、DNA片段化和神经细胞凋亡^[19]。姜翠翠等^[20]研究发现Dex通过促进缺血前线粒体膜上ATP敏感的钾通道(mitoK_{ATP})开放,抑制再灌注早期mPTP的开放,减轻大鼠心脏损伤。陆沁源等^[21]通过透射电镜观察心肌线粒体超微结

构,结果发现右美托咪定明显减轻缺血再灌注损伤所致心肌线粒体功能损伤,改善心肌功能。在本研究中,D₁、D₁₀组结果提示Dex能有效减轻IR损伤引起的肺水肿和肺泡损伤,抑制IR引起的mPTP开放,维持MMP,缓解氧化应激反应,减轻线粒体受损。

Okada等^[10]研究发现,Dex的器官保护作用在临床镇静用药时达到的最小与最大血浆浓度(0.23~2.30 ng/mL,对应1~10 nmol/L)范围内具有剂量依赖性。另一项研究表明,与缺血前给予2.5 μg/(kg·h) Dex相比,5 μg/(kg·h)的剂量可显著改善大鼠肠IR引起的损伤^[22]。本研究选择近似于临床Dex用药浓度的上下限值进行干预,结果显示,与D₁组相比,D₁₀组整体肺功能提高,R_{aw}下降,LDH释放下降,SOD活性升高,线粒体肿胀程度减轻,提示Dex很可能通过剂量依赖的方式发挥肺保护功能,这与Zhang等^[22]的研究结果一致。

目前临床上没有用于特异性预防缺血再灌注损伤的治疗剂。本研究发现右美托咪定通过减轻线粒体损伤对LIRI发挥保护作用。本实验结果可能为防治LIRI提供新的思路和潜在的治疗方法。

【参考文献】

[1] PORTEOUS M K, LEE J C. Primary graft dysfunction after lung transplantation [J]. Clin Chest Med, 2017, 38 (4):641-654

[2] LAUBACH V E, SHARMA A K. Mechanisms of lung ischemia-reperfusion injury [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2016, 21(3):246-252

[3] TAN Y B, MULEKAR S, GORODNYA O, et al. Pharmacologic protection of mitochondrial DNA integrity May afford a new strategy for suppressing lung ischemia-reperfusion injury [J]. Ann Am Thorac Soc, 2017, 14 (Supplement3):S210-S215

[4] CHENG J, ZHU P, QIN H, et al. Dexmedetomidine atten-

- uates cerebral ischemia/reperfusion injury in neonatal rats by inhibiting TLR4 signaling [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(7):2925-2932
- [5] KUCUK A, YAYLAK F, CAVUNT-BAYRAKTAR A, et al. The protective effects of dexmedetomidine on hepatic ischemia reperfusion injury [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2014, 115(11):680-684
- [6] LIANG S, WANG Y, LIU Y. Dexmedetomidine alleviates lung ischemia - reperfusion injury in rats by activating PI3K/Akt pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(1):370-377
- [7] FANG B, LI X Q, BI B, et al. Dexmedetomidine attenuates blood-spinal cord barrier disruption induced by spinal cord ischemia reperfusion injury in rats [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(1):373-383
- [8] CHEN Y, FENG X, HU X, et al. Dexmedetomidine ameliorates acute stress-induced kidney injury by attenuating oxidative stress and apoptosis through inhibition of the ROS/JNK signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:4035310
- [9] 周新巧, 周 纘, 庞庆丰, 等. 乳化异氟烷后处理对大鼠肺缺血再灌注损伤的作用 [J]. *南京医科大学学报 (自然科学版)*, 2016, 36(12):1431-1435
- [10] OKADA H, KURITA T, MOCHIZUKI T, et al. The cardioprotective effect of dexmedetomidine on global ischaemia in isolated rat hearts [J]. *Resuscitation*, 2007, 74(3):538-545
- [11] FERRARI R S, ANDRADE C F. Oxidative stress and lung ischemia-reperfusion injury [J]. *Oxid Medicine Cell Longev*, 2015, 2015:590987
- [12] WU M Y, YIANG G T, LIAO W T, et al. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(4):1650-1667
- [13] GENNAI S, PISON C, BRIOT R. Ischemia-reperfusion injury after lung transplantation [J]. *Presse Med*, 2014, 43(9):921-930
- [14] CHOUGHANI E T, PELL V R, GAUDE E A, et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS [J]. *Nature*, 2014, 515(7527):431
- [15] HONDA H M, KORGE P, WEISS J N. Mitochondria and ischemia/reperfusion injury [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1047(1):248-258
- [16] CAI Y, XU H, YAN J, et al. Molecular targets and mechanism of action of dexmedetomidine in treatment of ischemia/reperfusion injury [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(5):1542-1550
- [17] ONG S B, SAMANGOU EI P, KALKHORAN S B, et al. The mitochondrial permeability transition pore and its role in myocardial ischemia reperfusion injury [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 78:23-34
- [18] FU C L, DAI X, YANG Y, et al. Dexmedetomidine attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting oxidative stress, mitochondrial dysfunction and apoptosis in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(1):131-138
- [19] WU G J, CHEN J T, TSAI H C, et al. Protection of dexmedetomidine against ischemia/reperfusion-induced apoptotic insults to neuronal cells occurs via an intrinsic mitochondria-dependent pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(9):2635-2644
- [20] 姜翠翠, 夏满莉, 王 敏, 等. 右美托咪定预处理减轻离体大鼠心脏缺血/再灌注损伤的线粒体相关机制 [J]. *浙江大学学报 (医学版)*, 2013, 42(3):326-330
- [21] 陆沁源, 邵东华. 右美托咪定预处理对缺血再灌注损伤大鼠心肌线粒体功能的影响 [J]. *南京医科大学学报 (自然科学版)*, 2016, 36(10):1198-1201
- [22] ZHANG X Y, LIU Z M, WEN S H, et al. Dexmedetomidine administration before, but not after, ischemia attenuates intestinal injury induced by intestinal Ischemia-Reperfusion in rats [J]. *Anesthesiology*, 2012, 116(5):1035-1046

[收稿日期] 2019-05-18