

· 基础研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.14.004

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240611.1259.002\(2024-06-11\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240611.1259.002(2024-06-11))

## 右美托咪定对小鼠脑出血后氧化应激脑损伤及 NOX4 表达的影响\*

杨正宇,毛庆祥<sup>△</sup>

(陆军军医大学大坪医院麻醉科,重庆 400042)

**[摘要]** **目的** 探讨右美托咪定对小鼠脑出血后氧化应激脑损伤及 NADPH 氧化酶(NOX)4 表达的影响。**方法** 小鼠经腹腔注射右美托咪定 30 min 后制备脑出血模型,检测小鼠神经运动功能、脑含水量、NOX4 mRNA 和 NOX4 蛋白表达水平及氧化应激水平。**结果** 与对照组比较,脑出血组小鼠神经运动功能评分提升( $P < 0.05$ ),脑水含量增加( $P < 0.05$ ),NOX4 mRNA 和 NOX4 蛋白表达水平明显增加( $P < 0.05$ ),氧化应激水平升高;而右美托咪定组小鼠神经运动功能评分明显下降( $P < 0.05$ ),脑含水量明显减少( $P < 0.05$ ),NOX4 mRNA 和 NOX4 蛋白表达水平明显减少( $P < 0.05$ ),氧化应激水平降低。**结论** 右美托咪定可以抑制脑出血后 NOX4 表达,减轻小鼠氧化应激脑损伤。

**[关键词]** 右美托咪定;脑出血;氧化应激;NOX4

**[中图法分类号]** R743.34 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)14-2099-05

## Effects of dexmedetomidine on oxidative stress brain injury and NOX4 expression after mouse intracerebral hemorrhage\*

YANG Zhengyu, MAO Qingxiang<sup>△</sup>

(Department of Anesthesiology, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400042, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the effects of dexmedetomidine on oxidative stress brain injury and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NOX)4 expression after intracerebral hemorrhage in mouse. **Methods** The mouse intracerebral hemorrhage model was prepared after 30 min intraperitoneal injection of dexmedetomidine. The neurological motor function, brain water content, NOX4 mRNA content, NOX4 protein expression level and oxidative stress levels were detected. **Results** Compared with the control group, the neurological motor function score in the intracerebral hemorrhage group was significantly increased ( $P < 0.05$ ), the brain water content was increased ( $P < 0.05$ ), the NOX4 mRNA and NOX4 protein expression levels were significantly increased ( $P < 0.05$ ), the oxidative stress level was increased; but the neurological motor function score in the dexmedetomidine group was significantly decreased ( $P < 0.05$ ), the brain water content was significantly decreased, the NOX4 mRNA and NOX4 protein expression levels were significantly decreased ( $P < 0.05$ ) and the oxidative stress level was decreased. **Conclusion** Dexmedetomidine could inhibit the NOX4 expression after intracerebral hemorrhage and alleviate the oxidative stress brain injury in mice.

**[Key words]** dexmedetomidine; intracerebral hemorrhage; oxidative stress; NOX4

脑出血(ICH)是一种常见的临床疾病<sup>[1]</sup>,其病理机制非常复杂,其中氧化应激在脑出血的发病机制中起着重要作用<sup>[2]</sup>。NADPH 氧化酶(NOX)具有产生活性氧的作用,NOX4 是 NOX 的一种亚型,广泛分布于中枢神经系统中<sup>[3]</sup>。有报道指出,脑出血后 NOX4 的表达下调,可明显降低氧化应激和过氧化损伤从而

减轻脑出血后的脑损伤<sup>[4]</sup>。右美托咪定通过激活脑内肾上腺素  $\alpha_2$  受体起到镇静、镇痛作用,并且对中枢神经系统具有一定保护作用<sup>[5-6]</sup>,有研究发现,右美托咪定通过抑制 NOX4 表达从而减轻脂多糖诱导的急性肾损伤<sup>[7]</sup>,然而尚未见文献报道右美托咪定能否抑制脑内 NOX4 表达进而减轻脑出血后氧化应激脑损伤。

本实验通过建立小鼠自体血脑出血模型,采用改良神经系统严重程度评分(mNSS)、HE染色、脑水含量检测、逆转录-PCR(RT-PCR)、Western blot、超氧化物阴离子荧光探针(DHE)染色和 $H_2O_2$ 检测,探讨NOX4对脑出血后小鼠神经运动功能的影响及右美托咪定对小鼠脑出血后神经保护的作用与机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

54只雄性昆明鼠由重庆医科大学动物中心提供,体重( $27\pm 3$ )g。本实验通过重庆医科大学医学研究伦理委员会审查,符合《实验室动物饲养和使用条例》。

### 1.2 仪器与试剂

右美托咪定购自扬子江药业集团,NOX4单克隆抗体购自武汉爱博泰克公司, $\beta$ -actin单克隆抗体购自武汉三鹰有限公司,RNA逆转录试剂盒和荧光定量PCR试剂盒购自美国Takara-Bio有限公司,DHE购自上海碧云天生物技术有限公司, $H_2O_2$ 测试盒购自江苏凯基有限公司。凝胶成像仪购自广州光仪有限公司,荧光显微镜购自德国leica有限公司,荧光定量PCR检测仪购自美国Takara-Bio有限公司。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 实验分组

将54只雄性昆明鼠分为3组,分别为对照组(Sham)、脑出血组(ICH)和右美托咪定组(Dex)。完成小鼠神经运动功能检测后,检测脑含水量,进行HE染色、RT-PCR、Western blot、DHE染色并检测 $H_2O_2$ 含量,每项实验分3组,每组3只小鼠。

#### 1.3.2 右美托咪定给药

在小鼠脑出血前30 min经腹腔给予右美托咪定 $50\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 。

#### 1.3.3 脑出血模型

采用LI等<sup>[8]</sup>的方法:以1%戊巴比妥钠 $50\ \text{mg}/\text{kg}$ 麻醉小鼠,暴露小鼠前囟,以前囟为中心前移 $0.5\ \text{mm}$ ,右移 $2.3\ \text{mm}$ ,垂直向下进针 $3.7\ \text{mm}$ ,此为小鼠大脑基底节,以此为目标点缓慢注射采自小鼠尾部的自体血 $30\ \mu\text{L}$ ,注射完毕后消毒并缝合切口。

#### 1.3.4 神经行为学评分

采用FENG等<sup>[9]</sup>评分方法,以mNSS检测小鼠脑出血后24 h的神经功能,mNSS最高评分18分,最低评分0分,18分表明神经功能损伤严重,0分表明没有神经功能损伤。

#### 1.3.5 HE染色

经心尖灌注 $30\ \text{mL}\ 4\ ^\circ\text{C}$ 生理盐水,并用4%多聚甲醛固定,取出小鼠大脑依次置于10%、20%和30%蔗糖溶液中脱水,将脱水后的脑组织进行冰冻切片,

切片厚度为 $10\ \mu\text{m}$ ,向脑组织切片滴加HE染色液,染色完成后清洗切片并依次进行分色、脱水、澄清、装片。

#### 1.3.6 脑含水量测定

脑出血24 h后,取出小鼠脑组织,称取脑组织湿重,然后将其放入 $95\ ^\circ\text{C}$ 恒温箱中48 h,称取脑组织干重,脑含水量=(湿重-干重)/湿重 $\times 100\%$ 。

#### 1.3.7 RT-PCR

取适量脑组织研磨,按照试剂盒说明书提取总RNA,并检测其浓度和纯度,然后进行逆转录,引物序列:NOX4上游引物 $5'$ -CAT CGA TCT CTC GTG GGC- $3'$ ,下游引物 $5'$ -CGT ACA CGT AGT CCC ACT CG- $3'$ ,长度234 bp; $\beta$ -actin上游引物 $5'$ -CCC GCG AGT ACA ACC TTC TT- $3'$ ,下游引物 $5'$ -AGG GTC AGG ATG CCT CTC TT- $3'$ ,长度为262 bp,按照说明书进行引物扩增。用 $\beta$ -actin做内参,以 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法计算基因表达水平。

#### 1.3.8 Western Blot

取出经心尖灌注后小鼠脑组织,分离出出血侧大脑,按比例加入组织裂解液( $\text{g}:\text{mL}=1:8$ ),充分研磨脑组织并离心,提取上清液,以4:1的比例与 $5\times$  loading buffer混匀, $95\ ^\circ\text{C}$ 加温5 min。通过电泳和电转将提取的脑组织蛋白转移到聚偏氟乙烯(PVDF)膜上,将PVDF膜置于封闭液封闭2 h,取出PVDF膜并滴加NOX4单克隆抗体和 $\beta$ -actin单克隆抗体(稀释比例为1:1 000),让PVDF膜上的蛋白与抗体充分反应,12 h后将PVDF膜清洗并放入配制好的二抗液中1 h,清洗PVDF膜,最后滴加 $50\ \mu\text{L}$  ECL发光液,并置于凝胶成像仪中检测蛋白表达水平。

#### 1.3.9 DHE染色

DHE染色液腹腔注射后30 min经心尖灌注,随后取出脑组织OCT包埋并置于冰冻切片机制片,晾干切片后滴加染色液并避光放置30 min,清洗切片后滴加DAPI液并封片。

#### 1.3.10 $H_2O_2$ 测定

取灌注后小鼠出血侧大脑,加入生理盐水( $\text{g}:\text{mL}=1:9$ )后研磨组织并离心取上清液。取EP管并标记为空白管、标准管和测定管,按照试剂盒说明加入反应液并混匀,分光光度计检测 $H_2O_2$ 含量。

## 1.4 统计学处理

本实验结果采用Graph Pad Prism 8.0软件进行One-Way ANOVA分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 右美托咪定改善小鼠脑出血后神经运动功能障碍**

脑出血组小鼠出现明显神经运动功能障碍,而右美托咪定可改善小鼠脑出血后神经运动功能障碍( $P < 0.05$ ),见表 1。

**2.2 右美托咪定改善小鼠脑出血后脑水肿**

在 HE 染色和脑含水量检测实验中,脑出血组小鼠血肿周围脑组织水肿明显,脑水含量增多( $P < 0.05$ ),而右美托咪定可减轻血肿周围水肿和减少脑含水量( $P < 0.05$ ),见图 1。

**2.3 右美托咪定抑制小鼠脑出血后 NOX4 mRNA 和蛋白表达情况**

脑出血组小鼠脑内 NOX4 mRNA 和 NOX4 蛋白表达水平明显增高( $P < 0.05$ ),而右美托咪定可以降低脑出血后脑内 NOX4 mRNA 和 NOX4 蛋白表达水

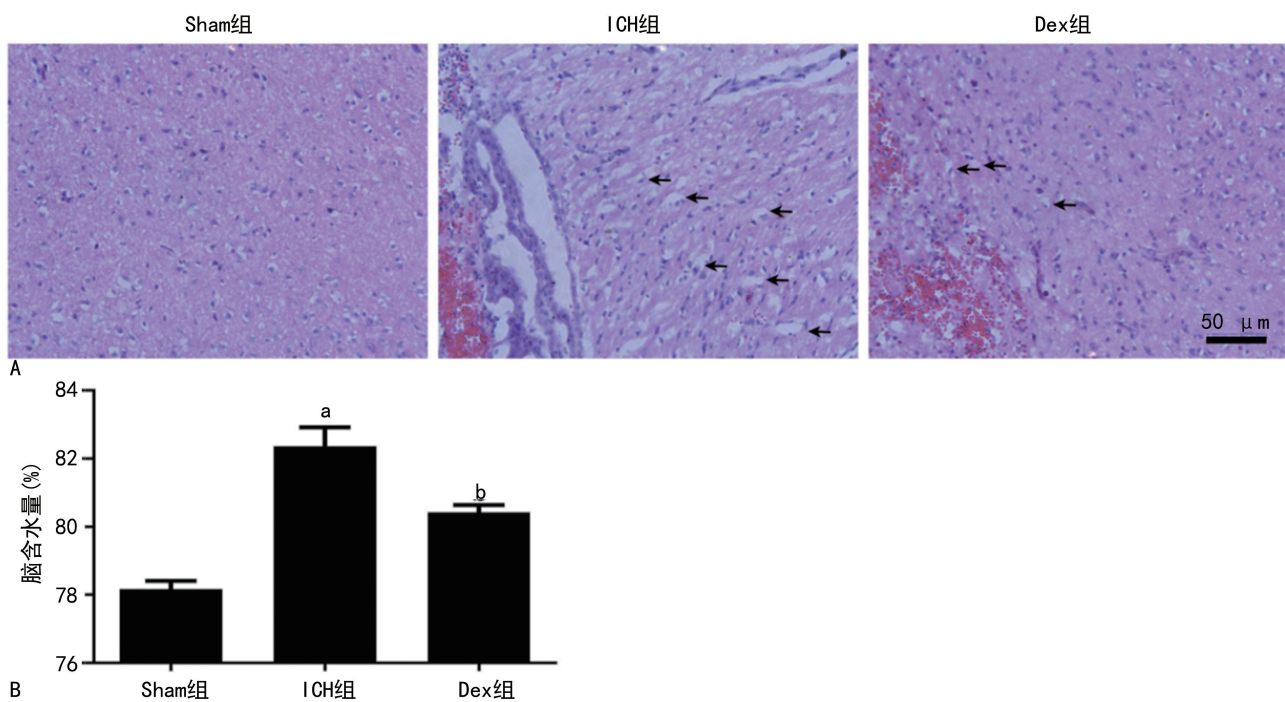
平( $P < 0.05$ ),见图 2。

**2.4 右美托咪定降低小鼠脑出血后超氧阴离子和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 水平**

在 DHE 染色检测超氧阴离子和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 检测实验中,ICH 组 DHE 荧光强度和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 生成水平明显增加( $P < 0.05$ ),然而右美托咪定可以明显降低脑出血后 DHE 荧光强度和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 生成水平( $P < 0.05$ ),见图 3。

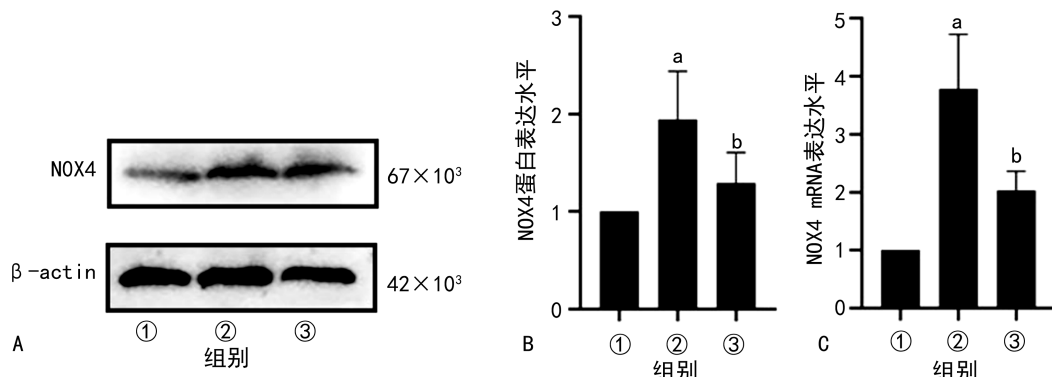
表 1 3 组小鼠 mNSS( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	n	mNSS
Sham 组	18	1.72 ± 0.82
ICH 组	18	14.78 ± 1.16
Dex 组	18	8.55 ± 1.04



A: HE 染色图; B: 脑水含量检测结果; <sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与 Sham 组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与 ICH 组比较。

图 1 各组小鼠脑水肿检测



A: NOX4 蛋白条带图; B: NOX4 蛋白相对表达统计结果; C: NOX4 mRNA 相对表达统计结果; ①: Sham 组; ②: ICH 组; ③: Dex 组。<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与 Sham 组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与 ICH 组比较。

图 2 NOX4 mRNA 和蛋白表达情况

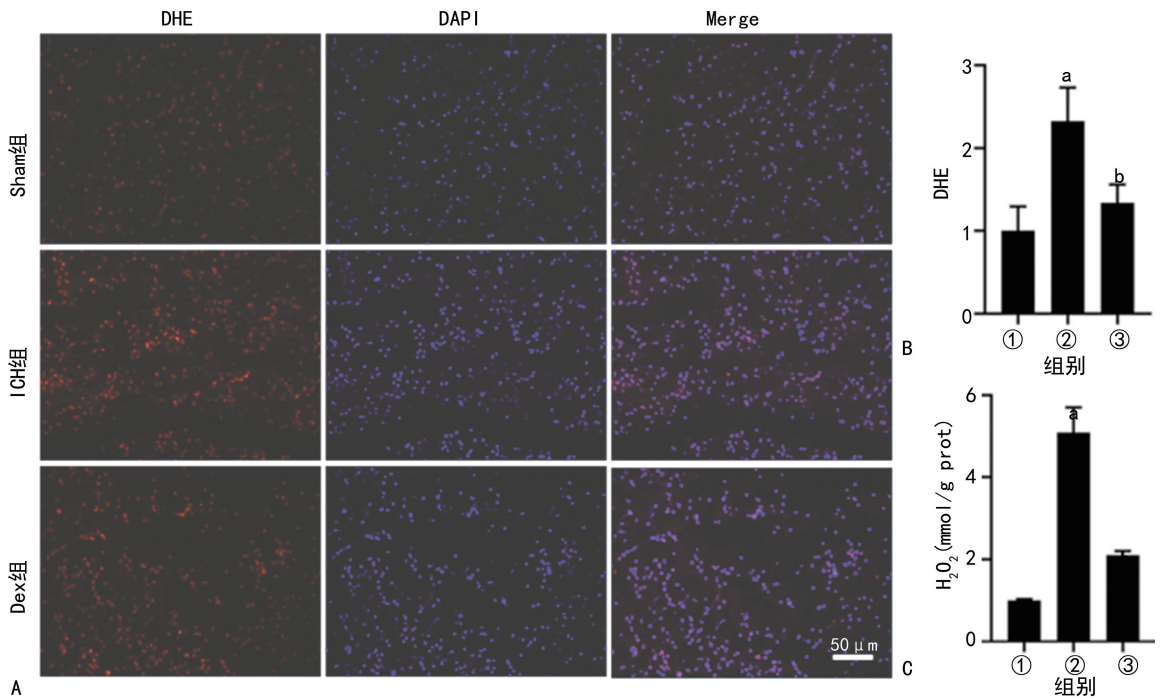


图3 各组小鼠 DHE 染色和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 含量检测  
A: DHE 染色图; B: DHE 荧光强度统计结果; C: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 含量统计结果; ①: Sham 组; ②: ICH 组; ③: Dex 组。<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与 Sham 组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与 ICH 组比较。

图 3 各组小鼠 DHE 染色和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 含量检测

### 3 讨 论

脑出血占卒中的 10%~20%，是危害人类身体健康的重要疾病，约有 75% 脑出血患者会出现运动功能和认知功能障碍，对患者的生活质量造成严重影响<sup>[10]</sup>。目前临床治疗脑出血的方法有开颅血肿清除术，但疗效不佳<sup>[11]</sup>。脑出血引起的脑损伤不仅与血肿压迫脑实质有关，还与血肿周围组织氧化应激有关，脑出血后脑内氧化应激反应加剧，产生大量活性氧分子，这些活性氧分子可以损伤神经细胞并引起神经运动功能障碍<sup>[12-14]</sup>。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 是活性氧分子中稳定性最好的，NOX4 作为活性氧生成最主要的来源之一，主要通过调控 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 的生成来调节氧化应激反应<sup>[15-16]</sup>。有研究指出，小鼠脑出血后 NOX4 表达增加，主要表达于神经元、神经星形胶质细胞和血管内皮细胞中，从而使细胞内活性氧增多，并导致神经细胞凋亡，神经元细胞凋亡可引起神经功能障碍，神经星形胶质细胞与血管内皮细胞之间的紧密连接是血脑屏障的结构基础，当星形胶质细胞和血管内皮细胞发生凋亡时，可破坏血脑屏障，从而导致脑水肿，加重神经功能障碍<sup>[4,17]</sup>。本研究结果显示，小鼠脑出血后 NOX4 mRNA 和 NOX4 蛋白表达升高，DHE 及 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 水平增多，这可能在一定程度上导致了小鼠脑出血后脑水肿和神经运动功能障碍。

右美托咪定在一些神经系统疾病中起到神经保护作用<sup>[18]</sup>，右美托咪定具有对循环和呼吸影响小的特点，并且对脑出血患者有脑保护作用，是围手术期脑

出血患者镇静治疗的安全有效药<sup>[19]</sup>。有研究表明，右美托咪定可抑制氧化应激反应从而改善脑出血引起的神经功能损伤<sup>[20]</sup>，另有研究表明，右美托咪定通过抑制 NOX4 的表达从而减少肾纤维性物质沉积<sup>[21]</sup>，并且有研究指出右美托咪定通过减少心肌缺血后 NOX4 和 ROS 的过度产生而减轻心肌损伤<sup>[22]</sup>，另外有文献报道，右美托咪定可以抑制 NOX4 的过度表达从而改善肾缺血再灌注诱导的肺泡巨噬细胞中 NLRP3 炎症小体的激活<sup>[23]</sup>。然而，右美托咪定能否通过抑制脑出血后 NOX4 的过度表达来减轻脑出血后脑损伤值得探究，本研究结果发现右美托咪定组小鼠脑内 NOX4 mRNA 和 NOX4 蛋白表达明显降低，DHE 和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 水平在右美托咪定组显著降低，这些结果表明右美托咪定对小鼠脑出血后神经功能的保护作用可能是通过抑制 NOX4 的表达，从而减轻氧化应激反应，进而改善脑出血后脑损伤。有研究指出，在脂多糖诱发的小鼠急性肾损伤模型中，脂多糖通过激活 toll 样受体 4 (TLR4) 从而使 NOX4 的表达增加，产生大量活性氧，并导致肾损伤，而右美托咪定通过抑制 TLR4/NOX4 通路的激活减轻了脂多糖诱发的肾损伤<sup>[7]</sup>，因此猜想右美托咪定是否能通过抑制 TLR4/NOX4 通路来减轻小鼠脑出血后氧化应激脑损伤，这也许是右美托咪定成为脑出血后抗氧化应激反应的作用机制之一。

综上所述，右美托咪定可能通过降低 NOX4 表达，减少脑组织中活性氧生成，减轻氧化应激反应，从

而改善小鼠脑出血后神经功能损伤。

## 参考文献

- [1] DENG S, JIN P, LIU S, et al. Recruitment of regulatory T cells with rCCL17 promotes M2 microglia/macrophage polarization through TGF $\beta$ /TGF $\beta$ R/Smad2/3 pathway in a mouse model of intracerebral hemorrhage [J]. *Exp Neurol*, 2023, 367: 114451.
- [2] ZHAO J, CHEN C, GE L, et al. TAK1 inhibition mitigates intracerebral hemorrhage-induced brain injury through reduction of oxidative stress and neuronal pyroptosis via the NRF2 signaling pathway [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1386780.
- [3] RADERMACHER K, WINGLER K, LANGHAUSER F, et al. Neuroprotection after stroke by targeting NOX4 as a source of oxidative stress [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18(12): 1418-1427.
- [4] XIE J, HONG E, DING B, et al. Inhibition of NOX4/ROS suppresses neuronal and blood-brain barrier injury by attenuating oxidative stress after intracerebral hemorrhage [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 578060.
- [5] CHEN X, CHEN D, CHEN P, et al. Dexmedetomidine attenuates apoptosis and neurological deficits by modulating neuronal NADPH oxidase 2-derived oxidative stress in neonates following hypoxic brain injury [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(11): 2199.
- [6] PENG Y, HU X, HE H, et al. Dexmedetomidine promotes the functional recovery of mice after acute ischemic stroke via activation of the  $\alpha$ 2-adrenoceptor [J]. *Folia Neuropathol*, 2024, 4: 51504.
- [7] YAO Y, HU X, FENG X, et al. Dexmedetomidine alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by inhibiting the NLRP3 inflammasome activation via regulating the TLR4/NOX4/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(10): 18509-18523.
- [8] LI Z, LI M, SHI S, et al. Brain transforms natural killer cells that exacerbate brain edema after intracerebral hemorrhage [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(12): e20200213.
- [9] FENG L, ZHANG X, LI W, et al. Proteomics reveals that Di Dang decoction can regulate the Jak2/Stat5 signaling pathway and inhibit apoptosis by reducing the oxidative stress response in rats with acute intracerebral hemorrhagic stroke [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 301: 115816.
- [10] WU S, HAN J, YAO N, et al. Activation of P2X4 receptor exacerbates acute brain injury after intracerebral hemorrhage [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(7): 1008-1018.
- [11] HU X, TAO C, GAN Q, et al. Oxidative stress in intracerebral hemorrhage: sources, mechanisms, and therapeutic targets [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 3215391.
- [12] JIN P, QI D, CUI Y, et al. Activation of LRP6 with HLY78 attenuates oxidative stress and neuronal apoptosis via GSK3 $\beta$ /Sirt1/PGC-1 $\alpha$  pathway after ICH [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 7542468.
- [13] ZHU F, ZI L, YANG P, et al. Efficient iron and ros nanoscavengers for brain protection after intracerebral hemorrhage [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(8): 9729-9738.
- [14] FENG L, ZHANG X, LI W, et al. Proteomics reveals that Di Dang decoction can regulate the Jak2/Stat5 signaling pathway and inhibit apoptosis by reducing the oxidative stress response in rats with acute intracerebral hemorrhagic stroke [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 301: 115816.
- [15] FANG L, WANG W, CHEN J, et al. Osthole attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by modulating NADPH oxidase 4-derived oxidative stress in mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 3309944.
- [16] IMAI T, MATSUBARA H, HARA H. Potential therapeutic effects of Nrf2 activators on intracranial hemorrhage [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(7): 1483-1500.
- [17] DING B, XIE C, XIE J, et al. Knockdown of NADPH oxidase 4 reduces mitochondrial oxidative stress and neuronal pyroptosis following intracerebral hemorrhage [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(8): 1734-1742. (下转第 2109 页)

- ted rectal cancer[J]. *Medicine*, 2021, 100(1): e24266.
- [17] 肖林, 邓文静, 魏嘉旺, 等. 局部进展期直肠癌术前 3DCRT 与 VMAT 同期化疗远期疗效比较[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2021, 30(2): 127-133.
- [18] 李雷蕾, 王文玲, 董洪敏, 等. 局部进展期直肠癌术前同步放化疗后联合新辅助化疗的前瞻性 II 期随机对照研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2017, 37(2): 107-113.
- [19] SMITH J J, STROMBOM P, CHOW O S, et al. Assessment of a watch-and-wait strategy for rectal cancer in patients with a complete response after neoadjuvant therapy[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(4): e185896-185903.
- [20] VAN DER VALK M J M, HILLING D E, BASTIAANNET E, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10139): 2537-2545.
- [21] 李干斌, 韩加刚, 王振军. 中低位局部进展期直肠癌全程新辅助治疗的研究进展[J]. *中华外科杂志*, 2021, 59(5): 387-391.
- [22] 徐攀攀, 梁晶, 杨怡萍. 全程新辅助治疗在直肠癌治疗中的意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(14): 2555-2559.
- [23] 李干斌, 韩加刚, 王振军. 全程新辅助治疗局部进展期直肠癌疗效和安全性的 meta 分析[J/CD]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2021, 10(2): 177-186.
- [24] WANG Y, SHEN L, WAN J, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy combined with immunotherapy for locally advanced rectal cancer: a new era for anal preservation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1067036-1067045.
- [25] LIN Z, CAI M, ZHANG P, et al. Phase II, single-arm trial of preoperative short-course radiotherapy followed by chemotherapy and camrelizumab in locally advanced rectal cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(11): e3554-3563.
- [26] XIAO B Y, ZHANG X, CAO T Y, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to major response and low recurrence in localized mismatch repair-deficient colorectal cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(1): 60-66.
- [27] RAHMA O E, YOTHERS G, HONG T S, et al. Use of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: initial results from the pembrolizumab arm of a phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(8): 1225-1230.

(收稿日期: 2023-12-18 修回日期: 2024-03-29)

(编辑: 袁皓伟)

(上接第 2103 页)

- [18] GUO H, ZHANG W, WANG Z, et al. Dexmedetomidine post-conditioning protects blood-brain barrier integrity by modulating microglia/macrophage polarization via inhibiting NF- $\kappa$ B signaling pathway in intracerebral hemorrhage[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 977941.
- [19] GONG W, ZHANG S, LI X, et al. Dexmedetomidine is superior to midazolam for sedation and cerebral protection in postoperative hypertensive intracerebral hemorrhage patients: a retrospective study[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(9): 300060520957554.
- [20] HUANG J, JIANG Q. Dexmedetomidine protects against neurological dysfunction in a mouse intracerebral hemorrhage model by inhibiting mitochondrial dysfunction-derived oxidative stress[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(5): 1281-1289.
- [21] JIHUA C, CAI C, XUBIN B, et al. Effects of dexmedetomidine on the RhoA/ROCK/Nox4 signaling pathway in renal fibrosis of diabetic rats[J]. *Open Med (Wars)*, 2019, 14: 890-898.
- [22] HAN H, DAI D, HU J, et al. Dexmedetomidine improves cardiac function and protects against maladaptive remodeling following myocardial infarction[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(6): 5183-5189.
- [23] CHEN Y, HUANG Y, XIONG B, et al. Dexmedetomidine ameliorates renal ischemia reperfusion-mediated activation of the NLRP3 inflammasome in alveolar macrophages[J]. *Gene*, 2020, 758: 144973.

(收稿日期: 2023-10-18 修回日期: 2024-02-22)

(编辑: 石芸)