

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.11.005

右美托咪定对心肌缺血再灌注大鼠心肌组织自噬和 SIRT1/mTOR 通路蛋白的影响 *

高 蕤 陈思宇 胡 云 木开达斯·马合木提 戴晓雯[△]

(新疆医科大学第一附属医院麻醉科 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要 目的:探讨右美托咪定对心肌缺血再灌注大鼠心肌组织自噬和 NAD- 依赖性去乙酰化酶(SIRT1)/ 雷帕霉素靶蛋白(mTOR) 通路蛋白的影响。**方法:**选择 45 只 SPF 级雄性 SD 大鼠 8 周龄(平均体重 220 g),随机分为假手术组、模型组和右美托咪定组,每组各 15 只;模型组和右美托咪定组复制心肌缺血再灌注模型,右美托咪定组造模前输注盐酸右美托咪定注射液,其他两组输注等量生理盐水。再灌注前和再灌注结束 24h 后检测血清心肌损伤标志物肌酸激酶同工酶(CK-MB)和肌钙蛋白 I(cTnI),炎症因子白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),处死大鼠后 TTC 染色计算心肌梗死面积百分比,qRT-PCR 和 Western blot 法检测自噬相关蛋白微管相关蛋白 1A/1B- 轻链 3(LC3)II/I、Beclin-1 和 P62 蛋白,SIRT1 和 mTOR 的表达量。**结果:**再灌注前模型组和右美托咪定组 CK-MB、cTnI、IL-6 和 TNF- α 水平明显高于假手术组,右美托咪定组低于模型组 ($P<0.05$);再灌注后模型组 CK-MB、cTnI、IL-6 和 TNF- α 水平高于再灌注前,右美托咪定组低于再灌注前,且右美托咪定组显著低于模型组($P<0.05$)。模型组和右美托咪定组心肌梗死面积百分比、LC3 II/I、Beclin-1 和 P62 蛋白、SIRT1 和 mTOR 的表达量高于假手术组,但右美托咪定组显著低于模型组($P<0.05$)。**结论:**心肌缺血再灌注后可能进一步增加心肌损伤和炎症反应,右美托咪定预处理能够部分减轻心肌损伤、炎症反应、心肌梗死和自噬程度,可能与抑制 SIRT1/mTOR 信号通路活性有关。

关键词:心肌缺血再灌注;自噬;右美托咪定;NAD- 依赖性去乙酰化酶;雷帕霉素靶蛋白;信号通路;炎症

中图分类号:R-33;R541.4;R614 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)11-2027-05

The Effects of Dexmedetomidine on Autophagy in Myocardial Tissues of Rats with Myocardial Ischemia-reperfusion and SIRT1/mTOR Pathway Proteins*

GAO Rui, CHEN Si-yu, HU Yun, Mukaidasi·Mahemuti, DAI Xiao-wen[△]

(Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effects of dexmedetomidine on autophagy in myocardial tissues of myocardial ischemia-reperfusion rats and NAD dependent deacetylase (SIRT1)/rapamycin target protein (mTOR) pathway proteins. **Methods:** 45 SPF grade male SD rats of 8 weeks old (mean weight 220 g) were randomly divided into sham-surgery group, model group, and dexmedetomidine group, with 15 rats in each group; the model group and dexmedetomidine group were used to replicate myocardial ischemia-reperfusion model. The dexmedetomidine group was infused with dexmedetomidine hydrochloride injection before modeling, while the other two groups were infused with equal amount of physiological saline. Serum myocardial injury markers creatine kinase isoenzyme (CK-MB) and troponin I (cTnI), inflammatory factors interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor - α (TNF- α) were detected before and 24 hours after reperfusion; after euthanizing rats, TTC staining was used to calculate the percentage of myocardial infarction area. qRT-PCR and Western blot were used to detect autophagy related proteins microtubule associated protein 1A/1B light chain 3 (LC3) II/I, beclin-1, and P62 proteins, SIRT1 and mTOR, too. **Results:** CK-MB, cTnI, IL-6, and TNF- α levels in the model group and dexmedetomidine group before reperfusion were significantly higher than sham-surgery group, and the dexmedetomidine group was lower than model group ($P<0.05$); CK-MB, cTnI, IL-6, and TNF- α levels in the model group after reperfusion were higher than before reperfusion, while the dexmedetomidine group was lower than before reperfusion, what's more, the dexmedetomidine group was significantly lower than model group ($P<0.05$). The percentage of myocardial infarction area, expression levels of LC3 II/I, beclin-1 and P62 proteins, SIRT1 and mTOR in the model group and dexmedetomidine group were higher than those in the sham-surgery group, but the dexmedetomidine group was significantly lower than the model group ($P<0.05$). **Conclusion:** Myocardial ischemia-reperfusion may furtherly increase myocardial injury and inflammatory response. Pretreatment with dexmedetomidine can partially alleviate myocardial injury, inflammatory response, myocardial infarction, and autophagy, which may be related to the inhibition of SIRT1/mTOR signaling

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2019D01C324)

作者简介:高蕤(1989-),女,硕士,主要研究方向:神经阻滞,E-mail:282646521@qq.com

[△] 通讯作者:戴晓雯(1982-),女,本科,主要研究方向:神经阻滞,E-mail:279196231@qq.com

(收稿日期:2023-12-06 接受日期:2023-12-31)

pathway activity.

Key words: Myocardial ischemia-reperfusion; Autophagy; Dexmedetomidine; NAD-dependent deacetylase; Rapamycin target protein; Signal pathway; Inflammation

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R541.4; R614 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)11-2027-05

前言

心肌缺血再灌注损伤是心肌缺血治疗后最常见的并发症,也是导致患者不良事件的基础^[1,2],因此如何保护缺血再灌注损伤后的心肌细胞至关重要。右美托咪定是临床使用范围广泛的麻醉药品,安全性好;此外,还具有一定的抗氧化和抗炎作用,通过抑制氧化应激和减轻炎症反应发挥保护心肌^[3-5]。其保护机制可能涉及抗氧化、抗炎、抗心肌细胞凋亡和坏死、调节钙离子平衡等^[6-8]。虽然右美托咪定在临床研究和基础试验中取得了一定的成果,但仍然存在一些问题。目前的研究大多是小样本临床试验,结论仍需在更大规模的前瞻性、病例随机对照试验中得到验证。新近研究发现^[9],自噬在心肌缺血以及再灌注性损伤中同样扮演重要角色。王淳等^[10]研究发现,NAD-依赖性去乙酰化酶(NAD-dependent deacetylase,SIRT1)介导PI3K/AKT/雷帕霉素靶蛋白(rapamycin target protein,mTOR)信号通路调控自噬途径对脊髓损伤后的神经元凋亡发挥改善作用。SIRT1/mTOR信号通路是否同样可以发挥自噬调节作用参与心肌缺血再灌注的病理过程还没有明确观点。基于此,本研究进一步探讨右美托咪定能否对心肌缺血再灌注大鼠的心肌组织自噬活性和SIRT1/mTOR通路蛋白产生一定影响,进而为临床早期防治提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 动物来源

选择45只SPF级雄性SD大鼠8周龄(平均体重220g),购自上海斯莱克实验动物有限责任公司,合格证号:SCXK(沪)2020-0056。正常饲养1周后进行下一步实验。

1.2 实验分组

45只大鼠随机分为假手术组、模型组和右美托咪定组,每组各15只。模型组和右美托咪定组复制心肌缺血再灌注模型,主要流程:术前禁食12h不限制饮水,然后完成麻醉,固定大鼠连接动物专用心电图仪,气管插管后连接小动物专用呼吸机。分离右侧颈总动脉,置入聚乙烯导管缓慢进入左心室,打断肋间肌,显露心脏,在左心耳下缘用缝线穿过冠状动脉左前降支下方的心肌表层,留置硅胶管后结扎,伤口覆盖湿纱布。此时观察到左心室前壁及心尖组织发暗,可判断为心肌缺血成功。这种状态下30min后打开线结,恢复血流。此时观察到缺血区域颜色逐渐变红,心电图正常,可判断为再灌注成功。

假手术组仅开胸暴露心脏,不造成心肌缺血。右美托咪定组造模前30min经颈静脉输注盐酸右美托咪定注射液,具体剂量为1μg/kg/h速率持续泵注10min,然后以0.5μg/kg/h速率持续泵注15min结束。其他两组输注等量生理盐水。所有大鼠均存活至实验结束。

1.3 观察指标

1.3.1 心肌损伤标志物和炎症因子 再灌注前和再灌注结束24h后检测血清心肌损伤标志物包括肌酸激酶同工酶(creatin kinase isoenzyme,CK-MB)和肌钙蛋白I(troponin I,cTnI),炎症因子包括白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)。采集大鼠颈静脉血5mL静置后5000r/min离心10min后取上清液进行检测,采用ELISA法,试剂盒购自江苏碧云天科技有限公司,根据说明书步骤进行,试剂批间和批内的变异度小于15%。

1.3.2 心肌梗死面积百分比 处死大鼠取完整心脏洗涤干净后于-80℃液氮中保存,然后垂直心脏纵轴方向制备组织切片(厚度5μm),采用2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC)染色法,加入1%的TTC磷酸盐缓冲液中37℃避光孵育10min,置于10%甲醛液中固定。心肌梗死组织呈淡白色,应用Image Pro Plus 6.0图像分析软件自动计算心肌梗死面积百分比,每例大鼠随机挑选5张组织切片进行计数,结果取平均值。

1.3.3 蛋白表达 Western blot法检测心肌组织中微管相关蛋白1A/1B-轻链3(microtubule associated protein 1A/1B light chain 3,LC3)II/I、Beclin-1和P62蛋白以及SIRT1和mTOR蛋白。加入细胞裂解液冰上裂解30min,BCA蛋白定量试剂盒(美国Sigma公司)提取蛋白并进行测定。取等量样品和标准品加入蛋白上样缓冲液后煮沸5min,经SDS-PAGE电泳分离、转膜后封闭抗体;然后滴加兔抗鼠LC3 II、LC3 I、Beclin-1和P62,以及SIRT1和mTOR单克隆抗体一抗(稀释浓度为1:2000,美国Sigma公司)孵育过夜,洗涤后滴加羊抗兔二抗(稀释浓度为1:500,美国Sigma公司)37℃孵育2h。洗涤后ECL法显色,应用Quantity One 2.6.2图像分析系统测量目标蛋白与内参蛋白GAPDH的电泳条带灰度值,两者比值为相对表达量。

1.3.4 mRNA表达 qRT-PCR法检测心肌组织中LC3 II/I、Beclin-1和P62,以及SIRT1和mTOR表达量。Trizol试剂(北京中杉金桥生物有限公司)提取总RNA,紫外分光光度计测量浓度和纯度后,参照反转录试剂盒(日本TaKaRa公司)说明合成cDNA,然后进行PCR扩增,体系为cDNA 2μL+SYBR Green Mix 10μL+正向和反向引物各0.5μL,总体积20μL。反应条件为95℃ 2min,95℃ 30s,60℃退30s和72℃ 30s。熔解曲线分析,目的基因的表达量采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法表示。引物序列LC3 II: (F)5'-CCGTGTGACACTGA-3', (R)5'-ACACGCGCT-GTG-3';LC3 I: (F)5'-GGCGCGACCATACG-3', (R)5'-CGCT-GTGACACGTCAC-3';Beclin-1: (F)5'-TGTTCGCGACACGCTG-3', (R)5'-TGTGCGCGTGCCTAA-3';P62: (F)5'-CGTGTGTG-TTGCCCC-3';SIRT1: (F)5'-TATGCGCGTGTGA-3', (R)5'-CGCGTGTGCGAC-3';mTOR: (F)5'-GCGTGACACGCG-3', (R)5'-TGACACCCACGT-3';内参U6: (F)5'-GGTTCGCACGT-GCG-3', (R)5'-CCGTGTGCGCGACGTGCG-3'。

1.4 统计学方法

采用 SPSS20.0 统计软件对计量资料(均数 $\pm$ 标准差)三组间比较采用单因素 ANOVA 分析,然后两两组间再比较采用 LSD-t 法检验;再灌注前后组内比较采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CK-MB、cTnI、IL-6 和 TNF- α 的比较

再灌注前模型组和右美托咪定组大鼠血清 CK-MB、cTnI、IL-6 和 TNF- α 水平明显高于假手术组,右美托咪定组低于模型组($P<0.05$)。再灌注后模型组 CK-MB、cTnI、IL-6 和 TNF- α 水平高于再灌注前,而右美托咪定组低于再灌注前,并且再灌注后右美托咪定组显著低于模型组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 三组大鼠再灌注前后血清 CK-MB、cTnI、IL-6 和 TNF- α 水平的比较(n=15)

Table 1 Serum CK-MB, cTnI, IL-6, and TNF before and after reperfusion in three groups of rats- α Horizontal comparison (n=15)

Groups	CK-MB(U/L)		cTnI(ng/L)		IL-6(ng/L)		TNF- α (ng/L)	
	Before reperfusion	After reperfusion	Before reperfusion	After reperfusion	Before reperfusion	After reperfusion	Before reperfusion	After reperfusion
sham group	0.53 $\pm$ 0.06	0.55 $\pm$ 0.06	0.06 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.01	1.02 $\pm$ 0.12	1.16 $\pm$ 0.18	0.89 $\pm$ 0.09	0.96 $\pm$ 0.09
model group	45.63 $\pm$ 8.97 ^a	60.52 $\pm$ 10.32 ^{ab}	5.52 $\pm$ 1.03 ^a	6.69 $\pm$ 1.12 ^{ab}	52.63 $\pm$ 9.68 ^a	78.52 $\pm$ 12.35 ^{ab}	35.63 $\pm$ 7.85 ^a	49.96 $\pm$ 8.63 ^{ab}
dexmedetomidine group	30.21 $\pm$ 6.85 ^{ab}	21.41 $\pm$ 4.53 ^{*ab}	3.06 $\pm$ 0.89 ^{ab}	2.14 $\pm$ 0.66 ^{*ab}	40.12 $\pm$ 8.36 ^{ab}	31.42 $\pm$ 7.52 ^{*ab}	20.12 $\pm$ 6.53 ^{ab}	16.53 $\pm$ 5.42 ^{*ab}
<i>F</i>	112.635	86.635	96.635	65.427	86.963	65.754	75.659	45.538
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: [#]Compared with before reperfusion, $P<0.05$ in the model group after reperfusion; * The comparison between the group treated with dexmedetomidine after reperfusion and before reperfusion showed $P<0.05$; a Compared with the sham surgery group, $P<0.05$; b Compared with the model group, $P<0.05$.

2.2 心肌梗死面积百分比的比较

模型组和右美托咪定组心肌梗死面积百分比高于假手术

组,但右美托咪定组显著低于模型组($P<0.05$),见图 1。

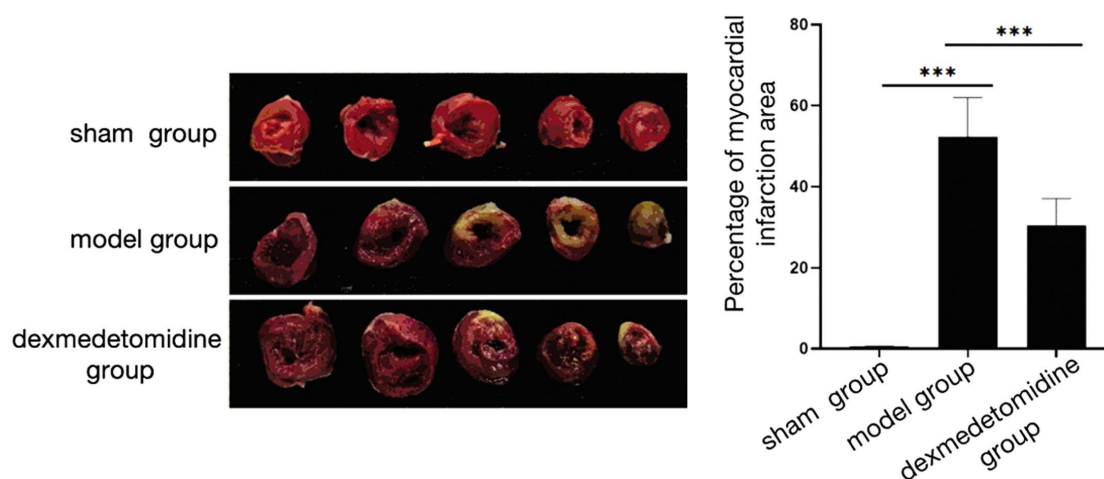


图 1 心肌梗死面积百分比的比较

Fig.1 Comparison of percentage of myocardial infarction area. *** $P<0.001$.

2.3 自噬相关蛋白的比较

qRT-PCR 和 Western blot 法检测发现,模型组和右美托咪定组心肌组织 LC3 II/I、Beclin-1 和 P62 蛋白以及 mRNA 表达量高于假手术组,但右美托咪定组显著低于模型组($P<0.05$),见图 2。

2.4 SIRT1 和 mTOR 表达量的比较

qRT-PCR 和 Western blot 法检测发现,模型组和右美托咪定组心肌组织 SIRT1 和 mTOR mRNA 及蛋白的相对表达量

高于假手术组,但右美托咪定组显著低于模型组($P<0.05$),见图 3。

3 讨论

近年来心血管疾病发病人群越来越多,尽管介入等治疗可一定程度上改善心血供,但缺血的心肌供血后将面临缺血再灌注损伤^[1],因此如何减轻心肌损伤至关重要。

右美托咪定作为一种心肌保护药物,在临床上已经进行了

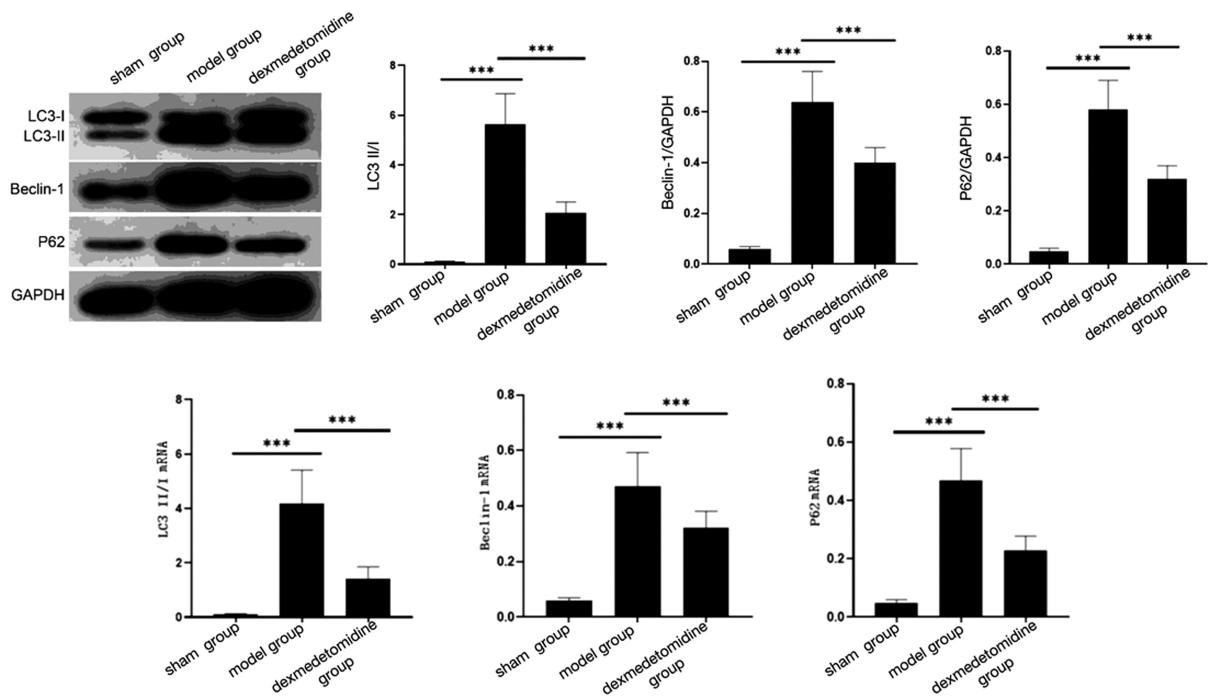
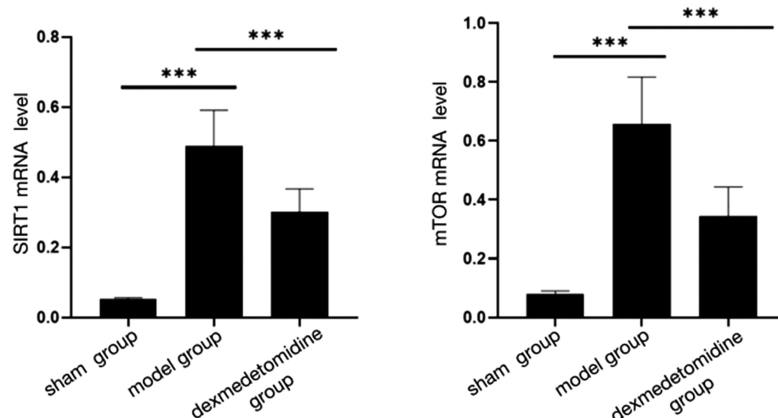


图2 自噬相关蛋白 mRNA 及蛋白的相对表达量比较

Fig.2 Comparison of relative expression levels of autophagy related protein mRNA and protein, *** $P < 0.001$.图3 SIRT1 和 mTOR mRNA 及蛋白的相对表达量的比较(***, $P < 0.001$)Fig.3 Comparison of relative expression levels of SIRT1 and mTOR mRNA and protein, *** $P < 0.001$.

多项研究和试验。这些研究主要是通过比较右美托咪定与安慰剂或其他药物的疗效,评估其在心肌缺血再灌注损伤中的作用^[12-15]。一项针对心肌梗死患者的临床试验显示^[16],右美托咪定能够显著减少心肌梗死面积,改善心功能。右美托咪定还可以降低再梗死的风险,提高存活率。此外,右美托咪定还通过减少心肌缺血再灌注损伤引起的心律失常,改善患者的心电图表现^[17-20]。除心肌梗死外,右美托咪定还在心脏手术中的应用进行了研究。一项回顾性研究发现^[21],右美托咪定能够减少冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)中心肌损伤的发生率,缩短机械通气和住院时间。另一项随机对照试验发现^[22],右美托咪定能够降低 CABG 术后心肌缺血的发作风险。但是,关于右美托咪定能够影响心肌缺血再灌注的心肌自噬活性以及相关分子机制还没有统一认识。

本研究显示,再灌注前模型组和右美托咪定组 CK-MB、cTnI、IL-6 和 TNF- α 水平明显高于假手术组,右美托咪定组低于模型组($P < 0.05$);提示右美托咪定预处理能够改善单纯心

肌缺血过程中的心肌损伤和炎症反应。再灌注后模型组 CK-MB、cTnI、IL-6 和 TNF- α 水平高于再灌注前,右美托咪定组低于再灌注前,且右美托咪定组显著低于模型组($P < 0.05$),提示心肌缺血再灌注后心肌损伤和炎症反应进一步加重^[23],而右美托咪定预处理同样可以改善再灌注后的心肌损伤和炎症反应,持续时间较长,推测可以影响心室重构的进程^[24]。

本研究显示,右美托咪定组心肌梗死面积百分比显著低于模型组,提示右美托咪定预处理可以降低心肌缺血再灌注后的心肌梗死范围。再灌注尽管恢复了缺血心肌的血液灌注,但是心肌梗死进程可能并未停止,梗死后的心肌一旦发生凋亡或者自噬,进程是不可逆转的,这也是再灌注后心室重构继续进展的重要机制^[25,26]。右美托咪定组心肌组织中自噬标志物 LC3 I-I/II、Beclin-1 和 P62 蛋白表达量明显低于模型组,同样说明了右美托咪定预处理可以抑制心肌的自噬活性,从而改善再灌注性损伤的发生^[27,28]。

本研究还发现,右美托咪定组心肌组织中 SIRT1 和 mTOR

表达量显著低于模型组($P<0.05$),我们推测右美托咪定预处理可能抑制了 SIRT1/mTOR 信号通路活性来发挥调控心肌自噬活性的作用^[29,30]。但是,确切机制还有待进一步验证。

综上所述,心肌缺血再灌注后可能进一步增加心肌损伤和炎症反应,右美托咪定预处理能够部分减轻心肌损伤、炎症反应、心肌梗死和自噬程度,可能与抑制 SIRT1/mTOR 信号通路活性有关。

参考文献(References)

- [1] Algoet M, Janssens S, Himmelreich U, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury and the influence of inflammation [J]. Trends Cardiovasc Med, 2023, 33(6): 357-366.
- [2] Schanze N, Hamad MA, Nührenberg TG, et al. Platelets in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury[J]. Hamostaseologie, 2023, 43(2): 110-121.
- [3] Hu B, Tian T, Li XT, et al. Dexmedetomidine postconditioning attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by activating the Nrf2/Sirt3/SOD2 signaling pathway in the rats [J]. Redox Rep, 2023, 28(1): 2158526.
- [4] 金辉,肖志博,葛树胜,等. 七氟醚后处理联合右美托咪定对心肌缺血/再灌注损伤小鼠的心肌保护作用机制 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(21): 3908-3915.
- [5] Zhang GR, Peng CM, Liu ZZ, et al. The effect of dexmedetomidine on myocardial ischemia/reperfusion injury in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a meta-analysis [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(23): 7409-7417.
- [6] Chen S, Li A, Wu J, et al. Dexmedetomidine reduces myocardial ischemia-reperfusion injury in young mice through MIF/AMPK/GLUT4 axis[J]. BMC Anesthesiol, 2022, 22(1): 289.
- [7] Deng X, Ye F, Zeng L, et al. Dexmedetomidine Mitigates Myocardial Ischemia/Reperfusion-Induced Mitochondrial Apoptosis through Targeting lncRNA HCP5[J]. Am J Chin Med, 2022, 50(6): 1529-1551.
- [8] 董彦海, 张苗, 崔子慧, 等. 右美托咪定预处理通过 XIST/miR-125a/DRAM2 轴预防大鼠心肌缺血再灌注损伤 [J]. 心脏杂志, 2023, 35(05): 503-509.
- [9] Zhang Y, Liu D, Hu H, et al. HIF-1 α /BNIP3 signaling pathway-induced-autophagy plays protective role during myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 120(12): 109464.
- [10] 王淳,叶润发,吕鹏飞,等. SIRT1 调节 PI3K/AKT/mTOR 自噬途径对神经元凋亡的改善作用[J]. 医学研究生学报, 2022, 35(11): 1144-1149.
- [11] Prag HA, Aksentijevic D, Dannhorn A, et al. Ischemia-Selective Cardioprotection by Malonate for Ischemia/Reperfusion Injury [J]. Circ Res, 2022, 131(6): 528-541.
- [12] Sun M, Wang R, Xia R, et al. Amelioration of myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetes: A narrative review of the mechanisms and clinical applications of dexmedetomidine [J]. Front Pharmacol, 2022, 13(8): 949754.
- [13] 汪子钰,刘斌. 右美托咪定在体外循环中的心肌保护作用研究进展 [J]. 中国体外循环杂志, 2023, 21(03): 183-188.
- [14] Zhang YJ, Lu SJ, Wang HY, et al. Effects of electroacupuncture with dexmedetomidine on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats [J]. Ann Palliat Med, 2022, 11(9): 2916-2922.
- [15] Huang Y, Sun X, Juan Z, et al. Dexmedetomidine attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in vitro by inhibiting NLRP3 Inflammasome activation[J]. BMC Anesthesiol, 2021, 21(1): 104.
- [16] 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.
- [17] Wang YC, Wang MJ, Lee CY, et al. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion on renal function and microcirculation in kidney transplant recipients: a randomised controlled trial [J]. Ann Med, 2022, 54(1): 1233-1243.
- [18] Xia F, Jin Z, Lin T, et al. Dexmedetomidine enhances tolerance to bupivacaine cardiotoxicity in the isolated rat hearts: α 2 adrenoceptors were not involved [J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2019, 20(1): 70.
- [19] Gao S, Ma G, Zhou L, et al. Effects of Dexmedetomidine Pretreatment, Posttreatment, and Whole-Course Pumping on Myocardial Damage during Cardiac Valve Replacement [J]. Int Heart J, 2022, 63(5): 837-842.
- [20] Jiang X, Yan M. Comparing the impact on the prognosis of acute myocardial infarction critical patients of using midazolam, propofol, and dexmedetomidine for sedation[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2021, 21(1): 584.
- [21] Turan A, Duncan A, Leung S, et al. Dexmedetomidine for reduction of atrial fibrillation and delirium after cardiac surgery (DECADE): a randomised placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2020, 396(10245): 177-185.
- [22] Cao C, Lv M, Wei C, et al. Comparison of dexmedetomidine and meperidine for the prevention of shivering following coronary artery bypass graft: study protocol of a randomised controlled trial [J]. BMJ Open, 2022, 12(2): e053865.
- [23] 张继厚,陈权,刘美,等. 基于 GEO 公共芯片平台探究右美托咪定在大鼠心脏保护中的作用机制 [J]. 沈阳药科大学学报, 2023, 40(04): 470-477.
- [24] 汪艳萍,许宜珍,袁应川,等. 右美托咪定对缺氧/复氧心肌细胞的保护作用及机制研究[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(11): 108-113, 119.
- [25] Du J, Li Y, Zhao W. Autophagy and Myocardial Ischemia [J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1207(12): 217-222.
- [26] 丁允莹,嵇富海,彭科. 右美托咪定的器官保护作用及其机制[J]. 解放军医学杂志, 2023, 12(1): 1-15.
- [27] Chen HY, Xiao ZZ, Ling X, et al. ELAVL1 is transcriptionally activated by FOXC1 and promotes ferroptosis in myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating autophagy [J]. Mol Med, 2021, 27(1): 14.
- [28] Qin GW, Lu P, Peng L, et al. Ginsenoside Rb1 Inhibits Cardiomyocyte Autophagy via PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway and Reduces Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury [J]. Am J Chin Med, 2021, 49(8): 1913-1927.
- [29] 王伊凡,李思远,张姣. 右美托咪定预处理通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对心肌缺血再灌注大鼠心脏损伤和心肌组织自噬的影响[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(10): 1299-1303.
- [30] Ding X, Zhu C, Wang W, et al. SIRT1 is a regulator of autophagy: implications for the progression and treatment of myocardial ischemia-reperfusion[J]. Pharmacol Res, 2023, 10(5): 106957.