

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.11.003

右美托咪定后处理对脊髓缺血再灌注损伤后 Caspase-3、IL-1 β 的表达和血脊髓屏障的影响 *

张丽敏 陈凤收 李 哲 陈晓光[△] 马 虹

(中国医科大学附属第一医院麻醉科 辽宁 沈阳 110001)

摘要 目的:研究右美托咪定后处理在大鼠急性脊髓缺血再灌注损伤(spinal cord ischemia-reperfusion injury, SCIRI)后对细胞因子 Caspase-3、IL-1 β 的表达量和血脊髓屏障(blood-spinal cord barrier, BSCB)的影响。**方法:**将 120 只成年雄性 SD 大鼠随机分为 5 组:假手术组(sham 组)、脊髓缺血再灌注组(IR 组)、脊髓缺血再灌注右美托咪定低剂量组(DEX1 组)、脊髓缺血再灌注右美托咪定中剂量组(DEX5 组)、脊髓缺血再灌注右美托咪定高剂量组(DEX10 组)。采用改良的 Zivin 法构建脊髓缺血再灌注损伤模型,实验中应用临床上常用的微量泵泵注的方法对大鼠给予等量生理盐水和右美托咪定,造模 24 h 后采用 Tarlov 法对大鼠运动功能评分,伊文思蓝(Evans Blue, EB)染色检测血脊髓屏障通透性,HE 染色观察大鼠脊髓病理学变化(L4-L6),western blot 检测 Caspase-3、IL-1 β 的表达。**结果:**与 sham 组比较,IR 组及 DEX 各組下肢运动功能评分明显较低,脊髓结构损伤严重,神经元数目减少,血脊髓屏障通透性增加,Caspase-3、IL-1 β 表达量增多;与 IR 组比较,DEX 各組下肢运动功能评分较高,脊髓结构损伤明显减轻,神经元数目增多,血脊髓屏障通透性减少,western blot 显示 caspase-3、IL-1 β 表达降低;与 DEX5 组比较,DEX1 组和 DEX10 组的下肢运动功能评分较低,脊髓结构损伤较重,神经元数目较少,血脊髓屏障通透性减少,western blot 显示 Caspase-3、IL-1 β 表达增加。**结论:**右美托咪定后处理对 SCIRI 具有明显的保护作用,可以保护 BSCB 的完整性,减轻对脊髓的损失。该保护作用可能与激动 α_2 肾上腺素受体,降低炎症反应中 IL-1 β 表达,下调 Caspase-3 表达的抗细胞凋亡作用有关。

关键词:Caspase-3; IL-1 β ; 右美托咪定后处理; 脊髓缺血再灌注损伤

中图分类号:R-33; R744; R614 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)11-2013-06

Effects of Dexmedetomidine Postconditioning on Caspase-3, IL-1 β Expression and Blood-spinal Cord Barrier after Spinal Cord Ischemia-reperfusion Injury*

ZHANG Li-min, CHEN Feng-shou, LI Zhe, CHEN Xiao-guang[△], MA Hong

(Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning, 110001, China)

ABSTRACT Objective: To study the effects of dexmedetomidine postconditioning on expression of protein Caspase-3 and IL-1 β , and blood-spinal cord barrier in rats with spinal cord ischemia-reperfusion injury. **Methods:** Choose 120 adult male Sprague-Dawley rats, and divide them randomly and evenly into 5 groups: sham group, IR group, DEX1 group, DEX5 group, and DEX10 group. Spinal cord ischemia-reperfusion injury was modelled by adopting the improved Zivin method. Normal saline and dexmedetomidine were injected into the rats with equal quantity with the help of the widely used micro-pump. The motor function of rats was evaluated quantitatively with score by adopting the Tarlov method 24 h after the reperfusion. For measurement of the permeability of blood-spinal cord barrier in spinal cord, the dyeing method with Evans Blue was used. The pathological changes of spinal cord was observed by HE staining, and the expression of protein Caspase-3 and IL-1 β was assessed by the western blot. **Results:** By comparing the sham group and the other groups, it is found that lower extremity motor function score in IR group and DEX groups were much lower, spinal cord structure was damaged seriously, the number of neurons was decreased, the permeability of blood-spinal cord barrier was increased, and the expression of protein Caspase-3 and IL-1 β were increased; Further, to compare the IR group and the DEX groups, the results show that lower extremity motor function score in DEX groups were significantly higher, damage of spinal cord structure injury was mitigated, the number of neurons was increased, the permeability of blood-spinal cord barrier was decreased, and the expression of protein Caspase-3 and IL-1 β decreased based on results of the western blot; Finally, results of the DEX groups are compared with each other. Among them, the results of DEX1 and DEX10 groups show lower motor function score, more spinal cord injury and fewer neurons, that the permeability of blood-spinal cord barrier was decreased, and that Caspase-3 and IL-1 β expression were increased visualized by western blot results. **Conclusions:** Dexmedetomidine postconditioning has obvious protective effect on SCIRI, which can maintain structure of BSCB and de-

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81771342)

作者简介:张丽敏(1990-),硕士研究生,主要研究方向:围术期神经系统保护, E-mail: zhanglm90@sina.com

[△] 通讯作者:陈晓光(1967-),硕士生导师,副教授,主要研究方向:围手术期脏器保护, E-mail: 18040099890@163.com, 电话: 13940100573

(收稿日期: 2018-12-26 接受日期: 2019-01-30)

crease the damage of spinal cord. This protective effect may work by activating the $\alpha 2$ adrenergic receptor, decreasing IL-1 β expression in inflammatory reaction and degrading the anti-apoptotic effect of Caspase-3 expression.

Key words: Caspase-3; IL-1 β ; Dexmedetomidine postconditioning; Spinal cord ischemia-reperfusion injury

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R744; R614 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)11-2013-06

前言

脊髓缺血再灌注损伤(spinal cord ischemia-reperfusion injury, SCIRI)常见于大血管手术、脊柱手术等,严重者可造成截瘫、四肢瘫甚至死亡。产生再灌注损伤的原因有很多,机制也非常复杂,炎症反应和细胞凋亡是两个较为重要的原因。此外,细胞内钙超载、氧自由基介导的脂质过氧化反应等^[1]病理生理过程也会造成再灌注损伤。血脊髓屏障(blood-spinal cord barrier, BSCB)作为天然屏障,通过稳定脊髓内环境来保证脊髓的正常功能。探寻有效防治脊髓损伤的方法及药物对 SCIRI 后的脊髓保护至关重要。右美托咪定(Dexmedetomidine, DEX)具有强大的镇静、镇痛、抗焦虑、抗寒战、稳定血流动力学的作用,现已被广泛应用到临床上^[2,3]。研究表明,DEX 在缺血再灌注损伤中可以发挥抗炎、抗细胞凋亡作用,具有多器官保护功能,包括心脏、大脑、肝脏等器官^[4]。缺血后处理对组织的保护作用首先由 Zhao 等^[5]发现和报道,其他研究组此后也实验确认了缺血后处理在大脑、心脏、肝脏、脊髓等器官缺血再灌注损伤中的保护作用^[6,7]。缺血后处理虽可减轻缺血再灌注损伤,但其存在的潜在风险尚不完全清楚。因此,药物后处理方式对脊髓缺血再灌注损伤的保护作用吸引了大量研究关注^[8]。本实验旨在探究右美托咪定后处理对 SCIRI 后 BSCB 的结构和脊髓组织中 Caspase-3、IL-1 β 的影响,为 SCIRI 的防治提供策略。

1 材料与方法

1.1 实验动物与试剂

健康成年雄性 SD 大鼠 120 只,质量 200-250 g,由辽宁长生生物科技有限责任公司提供。盐酸右美托咪定注射液(2 mL: 200 μ g 江苏恒瑞医药股份有限公司,批号: 170701BP),兔源多克隆抗体 Caspase-3(Abcam 公司,货号 ab13847),兔源多克隆抗体 IL-1 β (Abcam 公司,货号 ab9722),辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG (H+L)(碧云天生物技术研究,产品编号 A0208)。

1.2 实验动物分组

将 120 只 SD 大鼠按随机数字表法分为 5 组:①假手术组(sham 组):只开腹,不夹闭腹主动脉,30 min 后经右侧股静脉注射生理盐水 6 mL/h,连续泵注 30 min;②脊髓缺血再灌注组(IR 组):开腹后夹闭腹主动脉,30 min 后取出无创动脉夹,同时经右侧股静脉注射生理盐水 6 mL/h,连续泵注 30 min;③脊髓缺血再灌注右美托咪定低剂量组(DEX 1 组):开腹后夹闭腹主动脉,30 min 后取出无创动脉夹,同时经右侧股静脉注射右美托咪定 1 μ g/(kg·h),连续泵注 30 min;④脊髓缺血再灌注右美托咪定中剂量组(DEX 5 组):开腹后夹闭腹主动脉,30 min 后取出无创动脉夹,同时经右侧股静脉注射右美托咪定 5 μ g/(kg·h),连续泵注 30 min;⑤脊髓缺血再灌注右美托咪定高剂量组(DEX 10 组):开腹后夹闭腹主动脉,30 min 后取出无创动脉

夹,同时经右侧股静脉注射右美托咪定 10 μ g/(kg·h),连续泵注 30 min。所有分组均输注同等容量的生理盐水。

1.3 大鼠脊髓缺血再灌注损伤模型制作

根据改良的 Zivin 法^[9]建立大鼠脊髓缺血再灌注损伤模型,按照大鼠身体质量给予 10%的水合氯醛 0.3 mL/100 g 腹腔麻醉,静脉留置针右侧股静脉穿刺置管固定,将大鼠右侧卧位,胸腹部去毛,常规消毒、铺巾。沿右侧肋缘逐层分离并暴露右侧肾脏及肠管,将肠管往左侧轻柔推送,分离并暴露出腹主动脉,仔细辨认两侧肾动脉分支,在肾动脉分支上用无创血管夹夹闭腹主动脉,使其缺血 30 min 后取出无创血管夹恢复血流,然后逐层关闭腹腔,在取出血管夹的同时给予生理盐水或右美托咪定。术后单笼饲养。

1.4 取材

每组在造模后 24 h 时间点麻醉下断头处死,采用后正中切口从椎管内取出脊髓 L₄-L₆,剥离脊髓外膜,4%多聚甲醛固定脊髓组织留做 HE 染色备检,-80 °C 冰箱内冻存留做 western blot 检测,经 EB 染色的脊髓组织一部分浸泡在甲酰胺溶液中一部分放入 4%多聚甲醛中备检。

1.5 观察指标

1.5.1 运动功能评分 采用改良的 Tarlov 评分标准^[10]对后肢运动功能进行评分,评分标准:0 分,无可觉察的后肢活动;1 分,有可觉察的关节自主活动;2 分,后肢可自由活动但无法站立;3 分,后肢可站立但无法行走;4 分,后肢肢体功能完全恢复,能正常行走。

1.5.2 血脊髓屏障通透性检测 在大鼠造模 24 h 还未被处死前再次麻醉大鼠,然后经右侧股静脉将 EB(45 mg/kg)缓慢注入大鼠体内,几秒钟内大鼠全身变蓝,1 h 后断头处死,取脊髓 L₄-L₆ 节段,在其中取一部分脊髓浸泡在 4 mL 甲酰胺溶液中,60 °C 避光水浴抽提 24 h 后离心取上清液,用酶标仪检测(波长 λ =632 nm)OD 值,每个样本重复检测 3 次,根据标准曲线计算出每克脊髓组织中 EB 含量(μ g/g)。取另一部分放入 4%多聚甲醛内进行固定和沉糖,冰冻切片机上于 -20 °C 连续切片(10 μ m),在 Olympus BX-60 荧光显微镜绿色荧光激发模式下观察荧光渗出情况(EB 在绿色荧光激发下呈现红色)^[11]。

1.5.3 脊髓组织病理学观察 在大鼠造模 24 h 还未被处死前进行运动评分评测,随后立即麻醉大鼠,以断头方式处死后取脊髓 L₄-L₆,4%多聚甲醛固定,梯度浓度酒精脱水,石蜡包埋,切片机切片,HE 染色并于光学显微镜下观察正常脊髓前角运动神经元数目,比较各组脊髓组织病理学改变。

1.5.4 Western blot 检测相关蛋白 造模 24 h 后再次麻醉大鼠并断头处死,取脊髓 L₄-L₆,提取总蛋白,BCA 法蛋白定量;制备 12%SDS-PAGE 凝胶,取 60 μ g/孔蛋白样品进行上样、电泳;电泳完毕转至 PVDF 膜上,用 5%的脱脂牛奶室温封闭 1 h,洗膜,每次 10 min,洗 3 次,与 Caspase-3(1:500)、IL-1 β (1:500) 抗抗体共同孵育,4 °C 恒温过夜;第二天室温复温 30 min,洗膜(10 min× 3

次)后加入辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG 二抗(1:10000)室温孵育 1 h 后洗膜(10 min× 3 次),采用 ECL 发光试剂盒曝光、显影观察结果。

1.6 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计学软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用两独立样本均数 t 检验,多组间两两比较采用 LSD-t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表 1 各组大鼠 Tarlov 运动功能评分

Table 1 Tarlov motor function score in each group

Groups	Tarlov score (n=8)					$\bar{x}\pm s$
	0	1	2	3	4	
sham group	0	0	0	1	7	3.125 $\pm$ 0.35
IR group	6	1	1	0	0	0.375 $\pm$ 0.74 ^a
DEX1 group	0	4	3	1	0	1.625 $\pm$ 0.74 ^{abc}
DEX5 group	0	1	2	4	0	2.625 $\pm$ 0.92 ^b
DEX10 group	1	3	3	1	0	1.500 $\pm$ 0.93 ^{abc}

Note: compared with sham group, ^a $P<0.05$; compared with IR group, ^b $P<0.05$; compared with DEX5 group, ^c $P<0.05$.

2.2 脊髓屏障通透性

造模 24 h 后 EB 在大鼠脊髓组织内外渗情况如图 1 所示,与 sham 组比较,IR 组、DEX1 组、DEX5 组、DEX10 组造模 24 h 后 EB 含量显著增多;与 IR 组比较,DEX 组各组 EB 含量均有

2.1 运动功能评分

各组大鼠再灌注 24 h 后,sham 组神经运动功能几乎无损伤,IR 组运动功能损伤严重。与 sham 组比较,运动评分均降低,IR 组、DEX1 组、DEX10 组有统计学意义($P<0.05$);与 IR 组比较,DEX 各组运动评分均升高,有统计学意义($P<0.05$);与 DEX5 组比较,DEX1 组与 DEX10 组均有统计学意义($P<0.05$);DEX1 组与 DEX10 组比较没有统计学意义($P>0.05$),见表 1。

下降。与 sham 组比较,IR 组及 DEX 各组均有统计学意义($P<0.05$);与 IR 组比较,DEX 各组均有统计学意义($P<0.05$),DEX5 组在 DEX 各组中渗出最少($n=8$)。

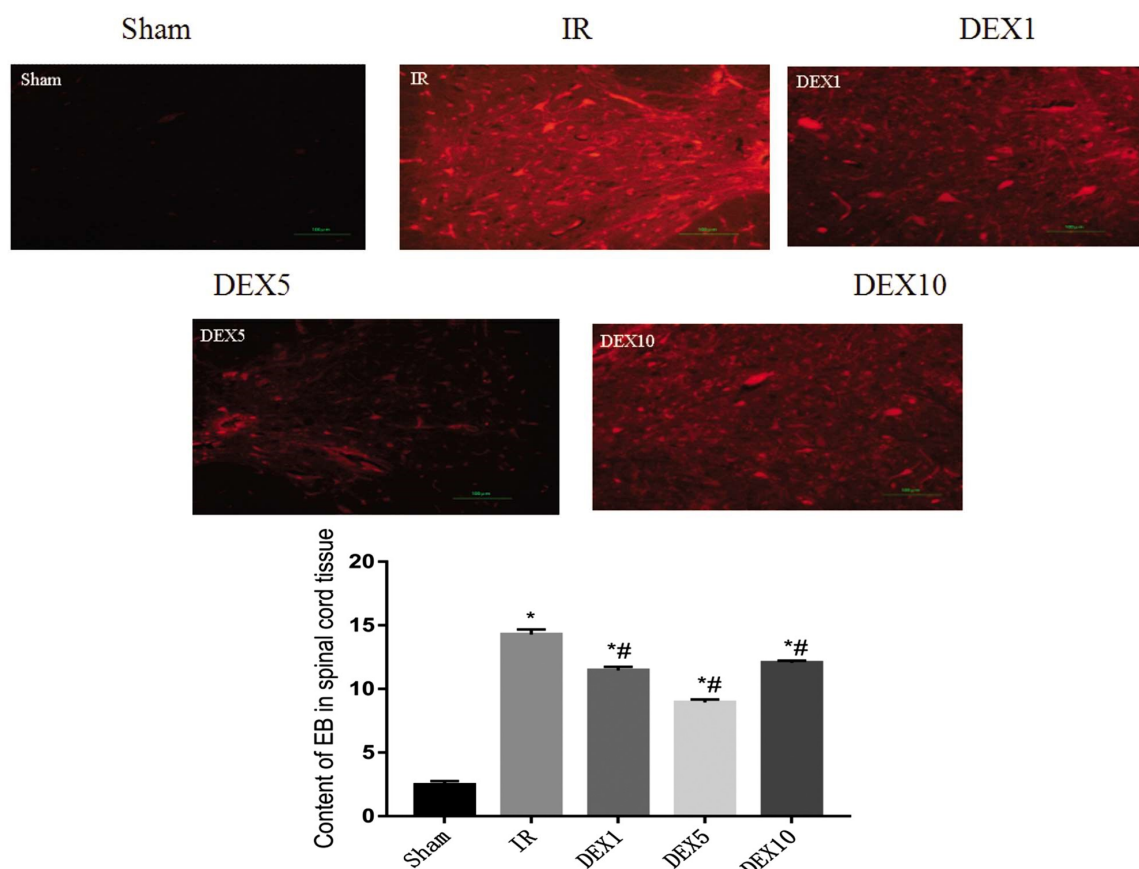


图 1 各组脊髓组织 EB 外渗情况及 EB 含量(荧光显微镜 $\times 100$)

Fig.1 EB extravasation and EB content in spinal cord tissue of each group (fluorescence microscope $\times 100$)

Note: *compared with sham group, $P<0.05$; #compared with IR group, $P<0.05$.

2.3 脊髓组织病理学观察

光镜下观察 sham 组脊髓神经元结构完整,轮廓清楚,呈多极性,未见肿胀、出血及空泡,正常运动神经元较多,细胞核形态正常,细胞浆匀质红染。IR 组脊髓神经元损伤严重,可见较多的神经元坏死,空泡形成,细胞核大量溶解,正常运动神经元

较少。与 sham 组比较,IR 组损伤最重,正常运动神经元最少,IR 组及 DEX 各组均有统计学意义 ($P<0.05$); 与 IR 组比较,DEX 各组损伤较轻,正常运动神经元较 IR 组多,空泡较 IR 组少,均有统计学意义($P<0.05$),DEX5 组在 DEX 各组中损伤最轻,见图 2($n=8$)。

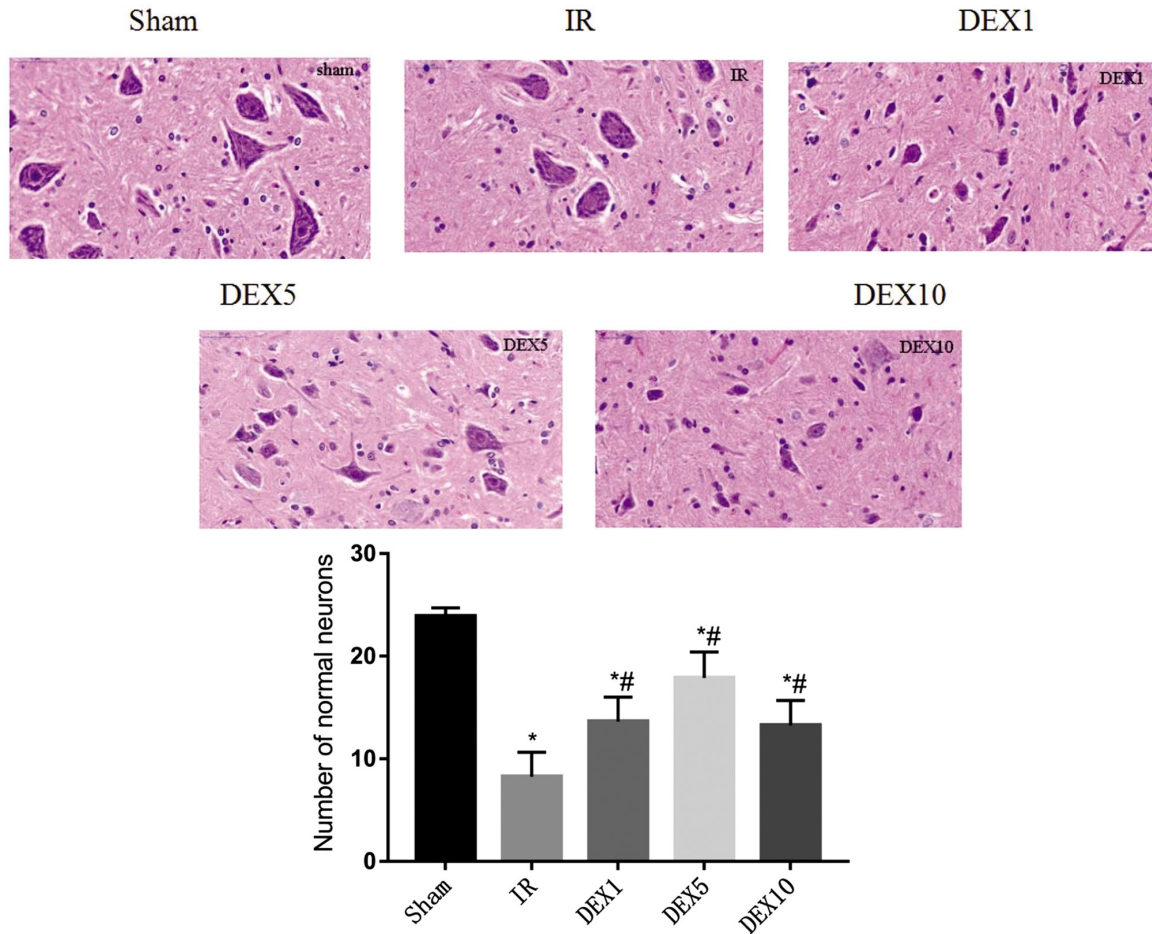


图 2 脊髓组织病理变化及正常神经元计数(× 400)

Fig.2 Histopathological changes of spinal cord and the number of normal neurons (× 400)

Note:*compared with sham group, $P<0.05$; #compared with IR group, $P<0.05$.

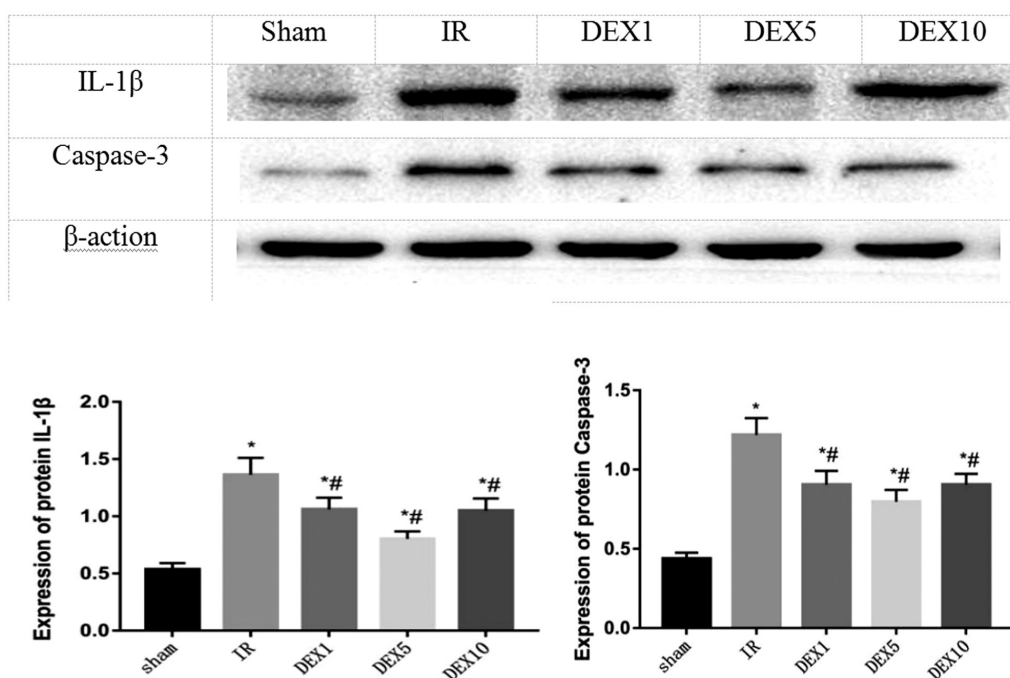
2.4 各组脊髓组织 Caspase-3、IL-1 β 蛋白表达水平比较

再灌注 24 h 后,与 sham 组比较,IR 组和 DEX 各组脊髓组织内 Caspase-3、IL-1 β 蛋白表达均有统计学意义 ($P<0.05$),与 IR 组比较,DEX 各组均有统计学意义 ($P<0.05$),DEX 各组中 DEX5 组的表达量最少,见图 3。(n=8)

3 讨论

SCIRI 是指在脊髓血流短暂时间内阻断后再次恢复灌注,脊髓内组织细胞代谢及功能损害进一步加重的过程。由于 SCIRI 的预后不良,会对患者造成巨大的心理和生理负担。虽然现在有多种治疗手段被应用在临床,如低温处理、缺血处理和药物处理,但均未有明显治疗效果,因此急需效果确切的治疗方法。由于低温及缺血处理在临床手术中较难实现,药物处理相较于前两者更易实现。处理方式被分为预处理^[21]和后处理两种,但由于临床上往往失去了预处理的时机,所以后处理更具有临床意义。

SCIRI 的病理生理机制被普遍承认的有“细胞内钙超载、脂质过氧化反应、自由基损伤、炎症反应、细胞凋亡”等^[12,13]。在 SCIRI 中细胞凋亡和炎症反应占据着重要地位,但其具体机制尚不清楚。DEX 作为新一代高选择性的 α_2 肾上腺素受体激动剂,能够产生镇痛、镇静、催眠、稳定血流动力学等作用,在临床上被广泛应用^[18,19]。研究表明,DEX 可以发挥抗炎作用^[14,15],其机制有多种,主要包括胆碱能抗炎通路(CAP)、单核吞噬细胞和星形胶质细胞炎症因子的释放、TLR4/NF- κ B 信号通路,在这些通路中都可以通过下调 IL-1 β 对脊髓起到保护作用,同时 DEX 在脑和心肌缺血再灌注损伤中可以通过降低血浆中儿茶酚胺的浓度、抑制凋亡相关蛋白,对神经起到保护作用^[20],Caspase-3 作为凋亡相关蛋白是凋亡过程中的关键因子,是细胞凋亡的必经之路。因 DEX 后处理的方式在脊髓保护中的研究较少,本研究通过右美托咪定后处理的方式对大鼠 SCIRI 后的脊髓神经功能进行探究,实验结果显示,IR 组大鼠 Tarlov 评分明显低于 sham 组,表明 SCIRI 可以引起下肢功能障碍,DEX 后处理组的

图3 脊髓组织中 IL-1 β 和 Caspase-3 的表达Fig.3 Expression of IL-1 β and Caspase-3 in spinal cord tissueNote: *compared with sham group, $P < 0.05$; #compared with IR group, $P < 0.05$.

评分均高于 IR 组,说明 DEX 后处理对脊髓的损伤更轻微;在 HE 染色中,IR 组中正常神经元细胞数目明显低于 sham 组,细胞肿胀坏死,炎性细胞浸润,与 IR 组比较,DEX 后处理组正常神经元细胞数目较多,细胞形态正常,尤以 DEX5 组更为显著,表明下肢功能障碍与神经元损伤程度有关,右美托咪定后处理的方式对脊髓神经元的形态和功能有一定的保护作用。改良的 Zivin 法阻断大鼠腹主动脉建立 SCIRI 模型具有高度的可重复性,造模 24 h 后将 EB 注入血液内,EB 可与白蛋白结合形成 EB-白蛋白复合物,在 BSCB 完整的情况下,EB-白蛋白复合物是不能通过 BSCB 的,只有在屏障结构被破坏的情况下才会发生渗漏。BSCB 是由星形胶质细胞、血管内皮细胞及其之间的紧密连接组成^[16],可以阻止有害物质进入脊髓,从而维护内环境的稳定^[17],是一道天然的屏障系统。BSCB 的完整性一旦受到损坏,体内的各类物质进入脊髓内,并且炎性细胞浸润增加从而扩大炎症反应,最终致使神经功能受到损伤。本研究显示,造模 24 h 后 IR 组的 EB 含量及 EB 外渗情况较 Sham 组明显增加,静脉内给予 DEX 后,EB 含量及外渗情况明显降低,说明 DEX 后处理可以改善 SCIRI 后 BSCB 的结构,其中,DEX5 组的渗出量在 DEX 各组中最少。有研究表明,IL-1 β 可以介导脊髓损伤后,血液中的白细胞通过 BSCB^[22],加重脊髓的损伤。线粒体通透性转换孔 (mitochondria permeability transition pore, MPTP) 的开放会引起细胞色素 C 的释放,细胞色素 C 可以引起 Apal-1 的释放,Apal-1 能够活化 Caspase-3,引起 Caspase 家族的级联反应,从而导致细胞凋亡。本研究中,IL-1 β 、Caspase-3 蛋白在 IR 组表达量最多,DEX 各组的表达量均低于 IR 组,以 DEX5 组的表达量最低,表明 DEX 后处理可以下调 IL-1 β 和 Caspase-3,减少促炎因子和抗细胞凋亡蛋白的表达,促进大鼠后肢功能的恢复,对脊髓有保护作用。

综上所述,右美托咪定后处理能减轻脊髓损伤,对脊髓缺

血再灌注损伤后的 BSCB 的完整性有一定的保护作用。其中,中等剂量的右美托咪定后处理对脊髓损伤最轻。这种保护作用可能与 DEX 下调 IL-1 β 和 Caspase-3 的表达有关。本研究揭示了 DEX 后处理对 SCIRI 后的神经保护作用,对临床改善 SCIRI 有一定的指导意义。同时,鉴于目前右美托咪定后处理对脊髓的保护作用的研究主要集中在基础领域,在临床上的表现还需要进一步研究。

参考文献 (References)

- [1] Brogioli M, Popp WL, Albisser U, et al. Novel sensor technology to assess independence and limb-use laterality in cervical spinal cord[J]. *Journal of Neurotrauma*, 2016, 33(21): 1950-1957
- [2] Wang Kai, Wang Li-jun, Yang Tong-jiu, et al. Dexmedetomidine combined with local anesthetics in thoracic paravertebral block: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(46): e13164
- [3] Inatomi O, Imai T, Fujimoto T, et al. Dexmedetomidine is safe and reduces the additional dose of midazolam for sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography in very elderly patients [J]. *BMC Gastroenterology*, 2018, 18(1): 166
- [4] Sahin T, Begec Z, Toprak HI, et al. The effects of dexmedetomidine on liver ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Journal of Surgical Research*, 2013, 183(1): 385-390
- [5] Zhao Zhi-qing, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning [J]. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2003, 285: 579-588
- [6] Martin D, Pablo E, Ricardo G, et al. Protecting the heart from ischemia/reperfusion injury: an update on remote ischemic preconditioning and postconditioning [J]. *Current Opinion in Cardiology*, 2017, 32 (6): 784-790

- [7] Wang Yun-yun, Li Tong, Liu Ying-wu, et al. Ischemic Postconditioning Before Percutaneous Coronary Intervention for Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Reduces Contrast-induced Nephropathy and Improves Long-term Prognosis [J]. Archives of Medical Research, 2016, 47(6): 483-488
- [8] Heusch G. Treatment of Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Ischemic and Pharmacological Postconditioning [J]. Comprehensive Physiology, 2015, 5(3): 1123-1145
- [9] Zivin JA, DeGirolami U. Spinal cord infarction: a highly reproducible stroke model[J]. Stroke, 1980, 11(2): 200-202
- [10] Tarlov IM. Acute spinal cord compression paralysis [J]. Journal of Neurosurgery, 1972, 36(1): 10-20
- [11] 李晓倩, 张再莉, 马虹. 鞘内注射右美托咪定对大鼠脊髓缺血再灌注损伤后 FGFR3 表达及血-脊髓屏障的影响[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2016, 26(4): 342-347
- [12] Kiyoshima T, Fukuda S, Matsumoto M, et al. Lack of evidence for apoptosis as a cause of delayed onset paraplegia after spinal cord ischemia in rabbits[J]. Neurosurgical Anesthesia, 2003, 96(3): 839-846
- [13] Yang Yan-wei, Wang Yun-lu, Lu Jia-kai, et al. Delayed xenon post-conditioning mitigates spinal cord ischemia/reperfusion injury in rabbits by regulating microglial activation and inflammatory factors [J]. Neural Regeneration Research, 2018, 13(3): 510-517
- [14] Can M, Gul S, Bektas S, et al. Effects of dexmedetomidine or methylprednisolone on inflammatory responses in spinal cord injury [J]. Anaesthesiologica Scandinavica, 2009, 53(8): 1068-1072
- [15] 张燕, 张双霜, 胡霖, 等. 连接蛋白 43 在远端缺血预处理防治免脊髓缺血再灌注损伤中对血脊髓屏障的作用及机制[J]. 微循环学杂志, 2018, 28(3): 12-19
- [16] Fang Bo, Wang He, Sun Xue-jun, et al. Intrathecal transplantation of bone marrow stromal cells attenuates blood-spinal cord barrier disruption induced by spinal cord ischemia-reperfusion injury in rabbits [J]. Journal of Vascular Surgery, 2013, 58(4): 1043-1052
- [17] Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brainbarrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications[J]. Neurobiology of Disease, 2004, 16(1): 1-13
- [18] Bell MT, Puskas F, Smith PD, et al. Attenuation of spinal cord ischemia-reperfusion injury by specific α -2a receptor activation with dexmedetomidine [J]. Journal of Vascular Surgery, 2012, 56 (5): 1398-1402
- [19] Bell MT, Puskas F, Bennett DT, et al. Dexmedetomidine, an α -2a adrenergic agonist, promotes ischemic tolerance in a murine model of spinal cord ischemia-reperfusion[J]. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2014, 147(1): 500-507
- [20] Eynolds PM, Mueller SW, MacLaren R. A comparison of dexmedetomidine and placebo on the plasma concentrations of NGF, BDNF, GDNF, and epinephrine during severe alcohol withdrawal [J]. Alcohol, 2015, 49 (1): 15-19
- [21] 徐鸣, 周斌. 预先腹腔注射右美托咪定对大鼠脊髓缺血再灌注损伤的保护机制[J]. 南昌大学学报, 2014, 54(8): 14-17
- [22] Taoka YJ, Okajima KJ. Spinal cord injury in the rat [J]. Progress in Neurobiology, 1998, 56: 341-358

(上接第 2040 页)

- [18] Xuan X, Li Q, Zhang Z, et al. Increased expression levels of S100A4 associated with hypoxia-induced invasion and metastasis in esophageal squamous cell cancer [J]. Tumour Biol, 2014, 35 (12): 12535-12543
- [19] Zhang Y, Liu Q, Wang F, et al. Melatonin antagonizes hypoxia-mediated glioblastoma cell migration and invasion via inhibition of HIF-1 α [J]. Journal of pineal research, 2013, 55(2): 121-130
- [20] Ke Q, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) [J]. Molecular pharmacology, 2006, 70(5): 1469-1480
- [21] Luo D, Wang Z, Wu J, et al. The role of hypoxia inducible factor-1 in hepatocellular carcinoma[J]. BioMed research international, 2014, 24 (7): 327-336
- [22] Ajdukovic J. HIF-1--a big chapter in the cancer tale[J]. Experimental oncology, 2016, 38(1): 9-12
- [23] Semenza G L. HIF-1: upstream and downstream of cancer metabolism [J]. Current opinion in genetics & development, 2010, 20 (1): 51-56
- [24] Kessenbrock K, Wang C Y, Werb Z. Matrix metalloproteinases in stem cell regulation and cancer[J]. Matrix Biol, 2015, 44-46: 184-190
- [25] Ao J E, Kuang L H, Zhou Y, et al. Hypoxia-inducible factor 1 regulated ARC expression mediated hypoxia induced inactivation of the intrinsic death pathway in p53 deficient human colon cancer cells[J]. Biochemical and biophysical research communications, 2012, 420(4): 913-917
- [26] Fernandes B F, Coates J, Odashiro A N, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α and its role in the proliferation of retinoblastoma cells[J]. Pathology oncology research: POR, 2014, 20(3): 557-563