

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.20.009

右美托咪定对老年大鼠麻醉手术后对海马 α -突触核蛋白表达和早期认知功能障碍的影响*

朱利娟¹ 李鑫¹ 朱婧^{1Δ} 康涛² 高娜³

(陕西省人民医院 1 麻醉科;2 神经内科;3 儿科 陕西 西安 710068)

摘要 目的:探讨右美托咪定对老年大鼠麻醉手术后对海马 α -突触核蛋白表达和早期认知功能障碍的影响。**方法:**24 只 20-24 个月龄 SD 大鼠分为三组:对照组(不给予任何治疗, $n=8$), 麻醉手术组(在异氟烷麻醉下进行剖腹手术, $n=8$), 右美托咪定组(麻醉前 30 分钟, 腹腔内注射 25 $\mu\text{g/kg}$ 右美托咪定, 在异氟烷麻醉下进行剖腹手术, $n=8$)。通过 Y 迷宫和爬杆测试分别评估干预措施对认知功能和运动行为的影响。通过蛋白质免疫印迹检测干预措施对 α -突触核蛋白, S100 β 蛋白, caspase 3, Bax 和 Bcl-2 表达的影响。通过 RT-qPCR 检测干预措施对 TNF- α 和 IL-1 β mRNA 表达的影响。通过酶联免疫吸附测定干预措施对 ROS, MDA 和 ATP 表达水平的影响。通过免疫组织化学分析干预措施对 NDUFV2, MT-ND1, SDHA 和 SDHC 的表达水平的影响。**结果:**与对照组相比, 麻醉手术组试验次数和爬杆时间、 α -突触核蛋白、S100 β 、caspase 3 和 Bax 蛋白表达水平、TNF- α 和 IL-1 β mRNA 表达水平、ROS 和 MDA 水平均显著增加, Bcl-2 蛋白表达、ATP 水平以及 NDUFV2、MT-ND1、SDHA 和 SDHC 的表达水平均显著降低 ($P<0.05$); 与麻醉手术组相比, 右美托咪定组试验次数和爬杆时间、 α -突触核蛋白、S100 β 、caspase 3 和 Bax 蛋白表达水平、TNF- α 和 IL-1 β mRNA 表达水平、ROS 和 MDA 水平均显著降低, Bcl-2 蛋白表达、ATP 水平以及 NDUFV2、MT-ND1、SDHA 和 SDHC 的表达水平均显著增加 ($P<0.05$)。**结论:**右美托咪定通过降低海马的炎症反应和神经元凋亡, 以及增加 α -突触核蛋白和 S100 β 的水平, 抑制线粒体功能障碍, 保护老年大鼠麻醉术后早期认知功能障碍。

关键词:右美托咪定; 麻醉手术; 海马; α -突触核蛋白; 认知功能障碍

中图分类号:R-33;R338.26;R614 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)20-3845-05

The Effect of Dexmedetomidine on the Expression of Hippocampal α -synuclein and Early Cognitive Dysfunction after Anesthesia Surgery in Aged Rats*

ZHU Li-juan¹, LI Xin¹, ZHU Jing^{1Δ}, KANG Tao², GAO Na³

(1 Department of Anesthesiology; 2 Department of Neurology; 3 Department of Pediatrics, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the mechanism of dexmedetomidine on the expression of α -synuclein in hippocampus and early cognitive dysfunction after anesthesia surgery in aged rats. **Methods:** Twenty-four SD rats aged 20-24 months were divided into three groups: control group (no treatment, $n=8$), anesthesia group (laparotomy under isoflurane anesthesia, $n=8$), dexmedetomidine group (before anesthesia) In 30 minutes, 25 $\mu\text{g/kg}$ dexmedetomidine was injected intraperitoneally, and laparotomy was performed under isoflurane anesthesia, $n=8$). The Y maze and pole climbing tests were used to evaluate the effects of interventions on cognitive function and motor behavior. Western blot was used to detect the effect of intervention measures on the expression of α -synuclein, S100 β protein, caspase 3, Bax and Bcl-2. The effect of intervention measures on the expression of TNF- α and IL-1 β mRNA was detected by RT-qPCR. The effect of intervention measures on the expression levels of ROS, MDA and ATP was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The influence of intervention measures on the expression levels of NDUFV2, MT-ND1, SDHA and SDHC was analyzed by immunohistochemistry. **Results:** Compared with the control group, the number of trials and pole climbing time, α -synuclein, S100 β , caspase 3 and Bax protein expression levels, TNF- α and IL-1 β mRNA expression levels, ROS and MDA levels in the anesthesia surgery group increased significantly, while Bcl-2 protein expression, ATP level and the expression levels of NDUFV2, MT-ND1, SDHA and SDHC were significantly reduced ($P<0.05$); Compared with the anesthesia surgery group, the number of trials and pole climbing time, α -Synuclein, S100 β , caspase 3 and Bax protein expression levels, TNF- α and IL-1 β mRNA expression levels, and ROS and MDA levels in the dexmedetomidine group were significantly reduced, while the expression of Bcl-2 protein, ATP level and the expression levels of NDUFV2, MT-ND1, SDHA and SDHC increased significantly ($P<0.05$). **Conclusion:** Dexmedetomidine inhibits mitochondrial dysfunction.

* 基金项目:陕西省自然科学基金研究计划项目(2018JM7121)

作者简介:朱利娟(1987-),女,硕士,主治医师,研究方向:围术期器官保护,E-mail:zhulj_1987@163.com

Δ 通讯作者:朱婧(1986-),女,硕士,主治医师,研究方向:围术期器官保护,E-mail:sxmzzlj2000@163.com

(收稿日期:2021-04-07 接受日期:2021-04-28)

tion by reducing hippocampal inflammation and neuronal apoptosis, as well as increasing the levels of α -synuclein and S100 β , and protects early cognitive dysfunction after anesthesia in aged rats.

Key words: Dexmedetomidine; Anesthesia; Hippocampus; α -synuclein; Cognitive dysfunction

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R338.26; R614 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)20-3845-05

前言

术后认知功能障碍的特征是认知功能逐渐恶化,自我护理减少,住院增加和恢复延迟^[1,2]。一些术后认知功能障碍病例甚至发展成永久性认知障碍,例如阿尔茨海默氏病和痴呆症,并最终丧失了独立的生活技能^[3]。据报道,外科手术,尤其是大手术,在老年人群中引起术后认知功能障碍^[4]。在老龄大鼠中,异氟烷麻醉会引起短暂和短暂的认知缺陷^[5]。手术创伤加麻醉,尤其是大手术,会导致更严重的术后认知功能障碍^[6]。右美托咪定是一种选择性的 α_2 肾上腺受体激动剂,具有麻醉、镇痛和脑保护作用^[7,8]。其可改善异氟烷引起的新生大鼠神经元凋亡,并增加了抗凋亡蛋白的表达,同时降低了脑出血大鼠的促凋亡蛋白的表达^[9,10]。线粒体功能障碍在术后认知功能障碍的发病机理中起着核心作用,而线粒体异常可能导致进行性神经退行性疾病^[11]。此外,许多因素参与了线粒体功能障碍的机制,最终导致线粒体神经退行性疾病^[12]。在许多认知功能障碍患者中,几种线粒体氧化磷酸化(OXPHOS)系统复合物的活性和数量均下降,并且该患者的某些亚基也与认知功能障碍相关^[13]。临床研究表明, α -突触核蛋白和S100 β 水平升高可能与术后认知功能障碍有关^[14]。本研究旨在探究右美托咪定对老年大鼠麻醉手术海马 α -突触核蛋白表达和早期认知功能障碍的影响机制。

1 材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验大鼠 24只SD大鼠(20-24个月龄)在20-22℃,12h的明/暗光照周期中饲养,可随意获得食物和水。在适应环境7天后,进行实验。

1.1.2 实验分组 将大鼠随机分为三组:对照组(不给予任何治疗,n=8),麻醉手术组(在异氟烷麻醉下进行剖腹手术,n=8),右美托咪定组(麻醉前30分钟,腹腔内注射25 μ g/kg右美托咪定,在异氟烷麻醉下进行剖腹手术,n=8)。

1.2 方法

1.2.1 大鼠手术加麻醉 所有大鼠实施异氟烷麻醉后,将一根16号针头插入靠近大鼠鼻子的视锥中,以监测异氟烷的浓度。从剑突到皮肤,腹肌和腹膜上的耻骨联合近端0.5cm进行纵向中线切口。用5-0 Vicryl线将切口逐层缝合。每只大鼠的手术持续约10分钟。手术加异氟醚麻醉后,将大鼠放回麻醉室,接受其余麻醉,由100%氧气中的1.4%异氟烷组成,长达2小时。控制麻醉室的温度,以在麻醉期间将大鼠的直肠温度维持在37 $\pm$ 0.5℃。从麻醉中恢复后,将大鼠放回笼子。

对照组的大鼠置于一个类似的透明丙烯酸室中,充入100%的氧气2小时。

1.2.2 认知功能测试 不同干预措施后,通过Y-迷宫评估海马依赖性的地方学习和记忆能力。Y型迷宫由三个臂和一个连

接组成。每个手臂放在细铜杆的底部,细铜杆与刺激力相通。每个臂的末端都装有信号灯。指示灯亮起时会指示安全区域。安全区域可以随机更改。当一只手臂处于安全区域时,另外两只手臂需要充电。可以训练大鼠主动做出反应并逃逸到安全区域。如果大鼠在遭受电击时直接逃脱到安全区域,则被认为是正确的反应。反之亦然,这是错误响应。在实验开始之前,将所有大鼠适应迷宫环境3到5分钟。顺时针旋转安全区域和电击位置。安全区域中的信号灯点亮五秒钟后,请对非安全区域进行充电。当老鼠跑到安全处时,结束一次训练。重复训练,直到在10个连续试验中获得9个正确答案的结果。记录试验总数。试验次数越少,意味着学习和记忆能力越强。

1.2.3 行为测试 使用爬杆测试分析运动行为。将杆放置在水平位置(45度角),并将大鼠放置在末端。将杆逐渐升至垂直位置(成90°角)。大鼠是否爬到顶部之后,将其从电线杆上移开,划痕并放回桶中,直到进行下一次试验,统计大鼠爬杆时间。

1.2.4 蛋白质印迹分析 在测试后将大鼠处死。将每组中的一部分大鼠麻醉并断头。快速取出海马组织,并立即在液氮中冷却,并在-80℃下储存,直到测量RNA和蛋白质为止。用RIPA裂解缓冲液提取海马组织总蛋白,使用Bradford方法定量,并通过SDS-PAGE分离(12.5%)。转移至聚偏二氟乙烯膜后,在室温或37℃下,将膜用1-3%BSA或5%脂肪封闭1-2小时。将膜与一抗(1:100~1:3000)在4℃下孵育过夜。将膜与HRP偶联的二抗在室温下孵育1-2小时。使用ECL观察结合的蛋白质,并使用BioImaging Systems分析。

1.2.5 实时PCR分析 提取大鼠海马组织总RNA,将一微克总RNA用于cDNA合成。合成的cDNA通过ABI-Prism 7500序列检测系统中后续扩增的模板。在94℃初始变性10分钟后进行定量PCR,进行35个扩增循环(94℃持续30s和58℃持续30s)。所有样品均一式三份进行分析,包括阴性对照和标准品。根据与样品同时扩增并校正了 β -肌动蛋白mRNA水平的系列稀释标准曲线计算出mRNA的丰度。

1.2.6 酶联免疫吸附测定 将大鼠海马组织匀浆液在4℃下以1,000 $\times$ g离心10分钟,将上清液移至试管中,以进行下一步测定。根据制造商的协议,分别用山羊抗大鼠ROS,MDA和ATP ELISA试剂盒评估组织匀浆中的ROS,MDA和ATP水平。

1.2.7 免疫组织化学分析 用20%氨基甲酸乙酯麻醉大鼠(1.5g/kg),并先后向左心室灌注0.9%的生理盐水,再灌注4%的多聚甲醛。小心取出大脑,并在4%多聚甲醛中固定过夜。将组织包埋在石蜡中。根据两步IHC方法的说明,收集连续切片(从前reg -2.12mm到前 μ -3.80mm的5 μ m)并进行免疫组织化学染色。一抗包括兔抗大鼠烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(Nicotinamide adenine dinucleotide,NADH)脱氢酶泛醌黄素蛋白2(dehydrogenase ubiquinoneflavin 2,NDUFV2),线粒体编码的NADH脱氢酶1(mitochondrial-encoded NADH dehydrogenase

1,MT-ND1),琥珀酸脱氢酶复合物亚基 A(succinate dehydrogenase complex subunit A,SDHA) 和 SDHC, 稀释比例分别为 1:300。在所有方案中,空白处理均用于实验样品,不同之处在于将一抗替换为 PBS。每个载玻片以 200 倍的放大倍数进行检查。通过 Motic Med 6.0 数字医学图像分析系统计算完整图像中目标蛋白的密度。

1.3 统计分析

所有数据均表示为平均值 $\pm$ 标准偏差(SD)。使用 Wilcoxon-Mann-Whitney 检验和 Bonferroni 校正以成对的方式

对两组之间进行比较。使用 Spearman 的相关检验分析了变量之间的相关性。所有数据均使用统计软件 SPSS 进行分析, $P<0.05$ 被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组大鼠认知功能和运动行为比较

与对照组相比,麻醉手术组试验次数和爬杆时间增加($P<0.05$)。与麻醉手术组相比,右美托咪定组试验次数和爬杆时间降低($P<0.05$)。(表 1)。

表 1 认知功能和运动行为评估

Table 1 Assessment of Cognitive Function and Motor Behavior

Groups	Test number (TN)	Climbing time(s)
Control group	25.35 $\pm$ 3.18	5.21 $\pm$ 0.13
Anesthesia group	77.96 $\pm$ 5.12*	14.16 $\pm$ 1.27*
Dexmedetomidine group	37.74 $\pm$ 3.20 [#]	8.47 $\pm$ 0.61 [#]
F	13.064	15.146
P	<0.001	<0.001

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$; Compared with the anesthesia group, [#] $P<0.05$.

2.2 三组 α -突触核蛋白和 S100 β 蛋白表达比较

与对照组相比,麻醉手术组 α -突触核蛋白和 S100 β 蛋白

表达水平增加($P<0.05$)。与麻醉手术组相比,右美托咪定组 α -突触核蛋白和 S100 β 蛋白表达水平降低($P<0.05$)。(表 2)。

表 2 α -突触核蛋白和 S100 β 表达水平

Table 2 α - Levels of synaptic nuclear protein and S100 β expression

Groups	α -synaptic ribonucleoprotein	S100 β
Control group	1.34 $\pm$ 0.12	1.21 $\pm$ 0.10
Anesthesia group	3.48 $\pm$ 0.12*	4.61 $\pm$ 0.23*
Dexmedetomidine group	1.87 $\pm$ 0.14 [#]	2.06 $\pm$ 0.24 [#]
F	13.604	15.418
P	<0.001	<0.001

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$; Compared with the anesthesia group, [#] $P<0.05$.

2.3 三组炎症反应水平比较

与对照组相比,麻醉手术组 TNF- α 和 IL-1 β mRNA 表达

水平增加($P<0.05$)。与麻醉手术组相比,右美托咪定组 TNF- α 和 IL-1 β mRNA 表达水平降低($P<0.05$)。(表 3)。

表 3 TNF- α 和 IL-1 β mRNA 表达水平

Table 3 TNF- α and IL-1 β mRNA expression levels

Groups	TNF- α	IL-1 β
Control group	1.33 $\pm$ 0.14	1.58 $\pm$ 0.23
Anesthesia group	5.76 $\pm$ 0.41*	6.13 $\pm$ 0.49*
Dexmedetomidine group	2.39 $\pm$ 0.15 [#]	2.46 $\pm$ 0.28 [#]
F	12.562	15.051
P	<0.001	<0.001

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$; Compared with the anesthesia group, [#] $P<0.05$.

2.4 三组细胞凋亡水平比较

与对照组相比,麻醉手术组 caspase 3 和 Bax 蛋白表达水平增加,Bcl-2 蛋白表达水平降低($P<0.05$)。与麻醉手术组相

比,右美托咪定组 caspase 3 和 Bax 蛋白表达水平降低,Bcl-2 蛋白表达水平增加($P<0.05$)。(表 4)。

2.5 三组 ROS、MDA 和 ATP 水平比较

与对照组相比,麻醉手术组 ROS 和 MDA 表达水平增加, (表 5)。ATP 表达水平降低($P<0.05$)。与麻醉手术组相比,右美托咪定组 ROS 和 MDA 表达水平降低,ATP 表达水平增加($P<0.05$)。

表 4 caspase 3, Bax 和 Bcl-2 蛋白表达水平
Table 4 Caspase 3, Bax and Bcl-2 protein expression levels

Groups	caspase 3	Bax	Bcl-2
Control group	1.71± 0.24	0.79± 0.11	3.16± 0.12
Anesthesia group	4.87± 0.21*	3.78± 0.12*	0.64± 0.11*
Dexmedetomidine group	2.03± 0.34 [#]	1.28± 0.13 [#]	2.68± 0.16 [#]
F	16.224	15.134	13.064
P	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$; Compared with the anesthesia group, [#] $P<0.05$.

表 5 ROS、MDA 和 ATP 水平
Table 5 ROS, MDA and ATP levels

Groups	ROS(pg/mL)	MDA(nmol/L)	ATP(ng/mL)
Control group	43.86± 3.53	4.23± 0.23	57.44± 3.69
Anesthesia group	88.65± 5.41*	11.84± 1.12*	41.28± 2.43*
Dexmedetomidine group	56.34± 4.21 [#]	6.34± 0.51 [#]	54.36± 2.87 [#]
F	16.324	16.324	13.146
P	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$; Compared with the anesthesia group, [#] $P<0.05$.

2.6 三组 NDUFV2、MT-ND1、SDHA 和 SDHC 的表达水平比较

与对照组相比,麻醉手术组 NDUFV2, MT-ND1, SDHA 和 SDHC 的表达水平降低($P<0.05$)。与麻醉手术组相比,右美托咪定组 NDUFV2, MT-ND1, SDHA 和 SDHC 的表达水平增加($P<0.05$)。(表 6)。

表 6 NDUFV2、MT-ND1、SDHA 和 SDHC 的表达水平
Table 6 NDUFV2, MT-ND1, SDHA and SDHC expression levels

Groups	NDUFV2	MT-ND1	SDHA	SDHC
Control group	8.32± 0.48	6.93± 0.47	7.21± 0.58	7.90± 0.55
Anesthesia group	2.11± 0.34*	1.37± 0.32*	2.05± 0.13*	2.05± 0.13*
Dexmedetomidine group	7.18± 0.49	5.84± 0.27 [#]	6.58± 0.45 [#]	7.13± 0.42 [#]
F	13.264	15.134	11.322	12.329
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$; Compared with the anesthesia group, [#] $P<0.05$.

3 讨论

据报道,吸入异氟烷会损害衰老大鼠的记忆力,海马前炎症细胞因子的增加可能是导致术后认知功能下降的重要危险因素^[15,16]。促炎症因子,特别是 IL-1 β 是 p38MAPK 信号激活因子。p38MAPK 是 MAPKs 家族的重要成员,参与细胞增殖,凋亡和分化,并在凋亡过程中起重要作用^[17]。

在本研究中,手术的大鼠海马神经元中 IL-1 β 和 TNF- α 的表达增加可能是 caspase-3 和 Bax 反映神经元凋亡的基础,而右美托咪定改善了老年大鼠的术后认知功能障碍,并降低了

IL-1 β , TNF- α , caspase-3 和 Bax 的表达,增加了 Bcl-2 的表达,因此右美托咪定在认知功能中的保护作用可能是调控炎症反应和神经元凋亡减少的结果,与相关研究结果一致^[18,19]。另外,本研究中,老年大鼠暴露于麻醉性异氟烷中会诱导神经元凋亡,这与 Bax 和 caspase 3 表达增加有关,这意味着麻醉剂本身可能对学习和记忆功能产生有害影响。这之前在体外和体内的发现一致,即异氟烷具有细胞毒性^[20,21]。在诸如认知功能障碍的神经退行性疾病中已经发现 OXPHOS 系统的异常,该系统的一些亚基也与认知功能障碍相关^[22]。NDUFV2 和 SDHA 的缺失分别是认知功能障碍中复合物 I 和 II 缺乏的原因^[23]。

MT-ND1 表达在认知功能障碍中具有致病性,并介导麻醉手术诱导的大鼠模型中的多巴胺能细胞死亡^[24]。麻醉手术改变了 4 个亚基的水平,表明这些亚基可能是线粒体中麻醉手术的分子靶标^[25]。用右美托咪定治疗后,这些亚基的水平恢复到接近正常水平。这些结果表明,右美托咪定可以通过调节这些亚基的表达来维持 OXPHOS 系统的功能。

来自养分的电子通过 OXPHOS 系统复合物并在线粒体内膜上产生电化学梯度,该梯度用于不同的目的,例如 ATP 和 ROS 的产生^[26]。神经元完全依赖于 OXPHOS 系统的 ATP,当 OXPHOS 受到限制时,神经元无法针对 ATP 进行糖酵解^[27]。这次本研究数据表明:右美托咪定可以在一定程度上增加 ATP 的水平,结合上述研究可知:其可显著增强 MT-ND1 的表达以催化将超氧化物转变为双原子氧和过氧化氢的反应,并可能降低大鼠中脑神经元中 ROS 和 MDA 的水平^[28]。另外,右美托咪定可以抑制 MDA 的表达,从而减弱麻醉手术向 MPP⁺ 的转化,年龄相关的升高在认知功能障碍中起一定作用,这些结果表明右美托咪定可以减轻认知功能障碍大鼠 OXPHOS 系统亚基的损伤并改善随后的病理过程。

据报道, α -突触核蛋白和 S100 β 水平变化可能与人类术后认知功能障碍有关^[29,30]。我们发现,手术加麻醉会增加大鼠皮层中 T- α -突触核蛋白和 S100 β 的水平,并引起大鼠注意力丧失。这些数据表明,在大鼠中进行手术和麻醉可能会诱发与认知功能障碍有关的行为和生化/细胞变化。未来的实验应尝试进一步检验以下假设: α -突触核蛋白和 S100 β 水平的改变可能至少部分是术后认知功能障碍的潜在机制。我们的研究有一些局限性--仅评估了手术加麻醉对大鼠海马中 α -突触核蛋白和 S100 β 水平的影响。手术加麻醉对大脑不同区域的 α -突触核蛋白和 S100 β 水平也可能有不同的影响。未来的研究应利用我们已建立的系统,探讨手术加麻醉以及其他围手术期因素对大脑其他区域的 α -突触核蛋白和 S100 β 水平的潜在影响。

综上所述,本研究证明了右美托咪定在老年大鼠术后认知功能障碍中的神经保护作用。这种保护作用可能是由于海马的炎症反应和神经元凋亡减少,以及 α -突触核蛋白和 S100 β 的水平增加,线粒体功能障碍抑制所致。这项研究为临床预防老年人术后认知功能障碍提供了一个很好的选择。

参考文献(References)

- [1] Durante V, de Iure A, Loffredo V, et al. Alpha-synuclein targets GluN2A NMDA receptor subunit causing striatal synaptic dysfunction and visuospatial memory alteration [J]. Brain, 2019, 142 (5): 1365-1385
- [2] 杨露,李艳华. 老年人术后谵妄和认知功能障碍的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(6): 1508-1513
- [3] Bassil F, Brown HJ, Pattabhiraman S, et al. Amyloid-Beta (A β) Plaques Promote Seeding and Spreading of Alpha-Synuclein and Tau in a Mouse Model of Lewy Body Disorders with A β Pathology[J]. Neuron, 2020, 105(2): 260-275
- [4] Del Pino R, Murueta-Goyena A, Acera M, et al. Autonomic dysfunction is associated with neuropsychological impairment in Lewy body disease[J]. J Neurol, 2020, 267(7): 1941-1951
- [5] Yang N, Li Z, Han D, et al. Autophagy prevents hippocampal α -synuclein oligomerization and early cognitive dysfunction after anesthe-

- a/surgery in aged rats[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(8): 7262-7281
- [6] Ning H, Wu Q, Han D, et al. Baseline concentration of misfolded α -synuclein aggregates in cerebrospinal fluid predicts risk of cognitive decline in Parkinson's disease [J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2019, 45(4): 398-409
- [7] Tadayon E, Pascual-Leone A, Press D, et al. Choroid plexus volume is associated with levels of CSF proteins: relevance for Alzheimer's and Parkinson's disease[J]. Neurobiol Aging, 2020, 89(4): 108-117
- [8] 梁兆俊,冯娅妮,石强. 右美托咪定在大鼠蛛网膜下腔出血后对海马神经元炎症细胞因子的影响 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(6): 157-158
- [9] Arrigo A, Calamuneri A, Milardi D, et al. Claustal structural connectivity and cognitive impairment in drug naïve Parkinson's disease[J]. Brain Imaging Behav, 2019, 13(4): 933-944
- [10] 张晓冉,樊腾,马闻苛,等. 右美托咪定预防小鼠异氟烷诱发认知障碍的机制[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(12): 2249-2251
- [11] Smith CR, Cullen B, Sheridan MP, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease is multifactorial: A neuropsychological study[J]. Acta Neurol Scand, 2020, 141(6): 500-508
- [12] Blumenstock S, Angelo MF, Peters F, et al. Early defects in translation elongation factor 1 α levels at excitatory synapses in α -synucleinopathy[J]. Acta Neuropathol, 2019, 138(6): 971-986
- [13] Miki Y, Foti SC, Hansen D, et al. Hippocampal α -synuclein pathology correlates with memory impairment in multiple system atrophy [J]. Brain, 2020, 143(6): 1798-1810
- [14] Ahn EH, Kang SS, Liu X, et al. Initiation of Parkinson's disease from gut to brain by δ -secretase[J]. Cell Res, 2020, 30(1): 70-87
- [15] Teppei, Kanda, Yutaro, et al. Effect of a heat and moisture exchanger on temperature and humidity of inhaled gas in isoflurane-anesthetized dogs[J]. Veterinary anaesthesia and analgesia, 2020, 47(3): 377-380
- [16] LK Wang, XD Yang, HY Wu. Juvenile Rats Show Altered Gut Microbiota After Exposure to Isoflurane as Neonates [J]. Neurochem Res, 2019, 44(4): 776-786
- [17] He J, Huang Y, Du G, et al. Lasting spatial learning and memory deficits following chronic cerebral hypoperfusion are associated with hippocampal mitochondrial aging in rats[J]. Neuroscience, 2019, 415: 215-229
- [18] 何伟,王迎虎. 右美托咪定在围术期器官保护作用的药理学研究进展[J]. 天津药学, 2020, 32;169(03): 68-71
- [19] 王艳雪. 右美托咪定通过 SIRT1 信号通路抑制创伤性脑损伤大鼠神经细胞凋亡的研究[D]. 昆明医科大学, 2019
- [20] Liu R, Li X, Zhao G. Beclin1-mediated ferroptosis activation is associated with isoflurane-induced toxicity in SH-SY5Y neuroblastoma cells [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2019, 51 (11): 1134-1141
- [21] Zhang J, Dong Y, Xu Z, et al. 2-Deoxy-D-Glucose Attenuates Isoflurane-Induced Cytotoxicity in an In Vitro Cell Culture Model of H4 Human Neuroglioma Cells [J]. Anesth Analg, 2011, 113 (6): 1468-1475
- [22] Hou L, Sun F, Sun W, et al. Lesion of the Locus Coeruleus Damages Learning and Memory Performance in Paraquat and Maneb-induced Mouse Parkinson's Disease Model [J]. Neuroscience, 2019, 419: 129-140

- on serum collagen biomarkers in patients with chronic heart failure [J]. *Cardiology*, 2017,136(2): 102-107
- [17] González A, López B, Ravassa S, et al. The complex dynamics of myocardial interstitial fibrosis in heart failure. Focus on collagen cross-linking[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866(9): 1421-1432
- [18] Balla C, Vitali F, Brieda A, et al. Predictors of cardiac arrhythmic events in non coronary artery disease patients [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19(1): 104
- [19] Kanoupakis EM, Manios EG, Kallergis EM, et al. Serum markers of collagen turnover predict future shocks in implantable cardioverter-defibrillator recipients with dilated cardiomyopathy on optimal treatment[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(24): 2753-2759
- [20] Ojo A, Tariq S, Hari Krishnan P, et al. Cardiac resynchronization therapy for heart failure[J]. *Intervent Cardiol Clin*, 2017, 6(3): 417-426
- [21] Mullens W, Auricchio A, Martens P, et al. Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: a call for action for referral and optimization of care: A joint position statement from the Heart Failure Association(HFA), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(12): 2349-2369
- [22] Roubicek T, Stros J, Kucera P, et al. Combination of left ventricular reverse remodeling and brain natriuretic peptide level at one year after cardiac resynchronization therapy predicts long-term clinical outcome [J]. *PLoS One*, 2019, 14(7): e0219966
- [23] Lopez-Andrés N, Rossignol P, Iraqi W, et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(1): 74-81
- [24] Li M, Zhou Y, Zhou Y, et al. Improvement in collagen metabolism after 12 weeks' cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic cardiomyopathy[J]. *J Int Med Res*, 2013, 41(1): 200-207
- [25] López B, Ravassa S, Moreno MU, et al. Diffuse myocardial fibrosis: mechanisms, diagnosis and therapeutic approaches [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(7): 479-498
- [26] de Boer RA, De Keulenaer G, Bauersachs J, et al. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(3): 272-285
- [27] Li F, Xu M, Fan Y, et al. Diffuse myocardial fibrosis and the prognosis of heart failure with reduced ejection fraction in Chinese patients: a cohort study[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(4): 671-689
- [28] Liang K, Baritussio A, Palazzuoli A, et al. Cardiovascular magnetic resonance of myocardial Fibrosis, edema, and infiltrates in heart failure[J]. *Heart Fail Clin*, 2021, 17(1): 77-84
- [29] Massoulié G, Sapin V, Ploux S, et al. Low fibrosis biomarker levels predict cardiac resynchronization therapy response[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6103
- [30] Umar S, Bax JJ, Klok M, et al. Myocardial collagen metabolism in failing hearts before and during cardiac resynchronization therapy[J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(9): 878-883

(上接第 3849 页)

- [23] Zou J, Guo Y, Wei L, et al. Long Noncoding RNA POU3F3 and α -Synuclein in Plasma L1CAM Exosomes Combined with β -Glucocerebrosidase Activity: Potential Predictors of Parkinson's Disease[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(3): 1104-1119
- [24] Lv YC, Gao AB, Yang J, et al. Long-term adenosine A1 receptor activation-induced sortilin expression promotes α -synuclein upregulation in dopaminergic neurons[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(4):712-723
- [25] García-Ayllón MS, Monge-Argilés JA, Monge-García V, et al. Measurement of CSF α -synuclein improves early differential diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease [J]. *J Neurochem*, 2019, 150(2): 218-230
- [26] Pantiya P, Thonusin C, Chattipakorn N, et al. Mitochondrial abnormalities in neurodegenerative models and possible interventions: Focus on Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease [J]. *Mitochondrion*, 2020, 55: 14-47
- [27] Ruppert MC, Greuel A, Tahmasian M, et al. Network degeneration in Parkinson's disease: multimodal imaging of nigro-striato-cortical dysfunction[J]. *Brain*, 2020, 143(3): 944-959
- [28] Fabbrini G, Fabbrini A, Suppa A. Progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy and corticobasal degeneration[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 165: 155-177
- [29] Neganova ME, Aleksandrova YR, Nebogatikov VO, et al. Promising Molecular Targets for Pharmacological Therapy of Neurodegenerative Pathologies[J]. *Acta Naturae*, 2020, 12(3): 60-80
- [30] Sunwoo MK, Hong JY, Choi J, et al. α -Synuclein pathology is related to postoperative delirium in patients undergoing gastrectomy[J]. *Neurology*, 2013, 80(9): 810-813