

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.04.008

右美托咪啶通过抑制 NADPH 氧化酶 2 缓解氧化应激小鼠模型神经元的毒性和认知障碍的机制*

王亚亚¹ 赵 静^{1△} 张玉明¹ 朱丽娟¹ 王 君²

(1 陕西省人民医院麻醉科 陕西 西安 710068; 2 陕西省肿瘤医院麻醉科 陕西 西安 710061)

摘要 目的:探讨右美托咪啶通过抑制 NADPH 氧化酶 2 缓解氧化应激小鼠模型神经元的毒性和认知障碍的机制。**方法:**10 只野生型以及 20 只 Sod1KO 雄性 BALB/c 小鼠,12 月龄,根据实验目的分为 3 组:对照组(野生型小鼠),模型组(氧化应激小鼠模型)和 DEX 组(氧化应激小鼠模型+50 $\mu\text{g/kg}$ DEX 治疗),每组 10 只。通过 MWM 测试检测小鼠的空间学习和记忆能力。通过免疫染色检测海马中 Neu-N+ 细胞数和 PSD-95 表达水平。通过蛋白质印迹检测海马中 Neu-N、PSD-95、TH、总 α -突触核蛋白和 Ser129-磷酸化 α -突触核蛋白表达水平。通过 ROS、MDA 和 SOD 检测试剂盒分别检测 ROS、MDA 和 SOD 水平。通过 ELISA 试剂盒检测 NOX2 水平。通过 RT-qPCR 检测 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平。**结果:**对照小鼠表现出正常的空间学习功能,与对照组小鼠相比,模型组小鼠逃避潜伏期和游泳距离增加($P<0.05$),而 DEX 治疗能够降低模型组小鼠逃避潜伏期和游泳距离($P<0.05$)。三组小鼠平均游泳速度没有统计性差异($P>0.05$)。与对照组小鼠相比,模型组小鼠小鼠海马中 Neu-N+ 细胞数和 PSD-95 表达水平降低($P<0.05$),而 DEX 治疗能够增加小鼠海马中 Neu-N+ 细胞数和 PSD-95 表达水平($P<0.05$)。与对照组小鼠相比,模型组小鼠小鼠海马中 Neu-N、PSD-95 和 TH 蛋白表达水平降低($P<0.05$),总 α -突触核蛋白和 Ser129-磷酸化 α -突触核蛋白表达水平升高($P<0.05$),而 DEX 治疗能够增加小鼠海马中 Neu-N、PSD-95 和 TH 蛋白表达水平($P<0.05$),降低总 α -突触核蛋白和 Ser129-磷酸化 α -突触核蛋白表达水平($P<0.05$)。与对照组小鼠相比,模型组小鼠 ROS 和 MDA 水平增加,SOD 水平降低($P<0.05$),而 DEX 治疗能够降低 ROS 和 MDA 水平,增加 SOD 水平($P<0.05$)。与对照组小鼠相比,模型组小鼠 NOX2 水平增加($P<0.05$),而 DEX 治疗能够降低 NOX2 水平($P<0.05$)。与对照组小鼠相比,模型组小鼠 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平增加($P<0.05$),而 DEX 治疗能够降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平($P<0.05$)。**结论:**DEX 对 NOX2 的抑制可通过抑制小鼠模型中的氧化应激和神经炎症来阻断学习和记忆障碍以及海马神经变性。

关键词:右美托咪啶;NADPH 氧化酶 2;氧化应激;神经元;认知障碍

中图分类号:R-33;Q593.2;R614 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)04-637-05

DEXmedetomidine Alleviates the Toxicity and Cognitive Impairment of Oxidative Stress Mouse Model Neurons by Inhibiting NADPH Oxidase 2*

WANG Ya-ya¹, ZHAO Jing^{1△}, ZHANG Yu-ming¹, ZHU Li-juan¹, WANG Jun²

(1 Department of Anesthesiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China;

2 Department of Anesthesiology, Shaanxi Provincial Tumor Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710061, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the mechanism of DEXmedetomidine alleviating the toxicity and cognitive impairment of oxidative stress mouse model neurons by inhibiting NADPH oxidase 2. **Methods:** 10 wild-type and 20 Sod1KO male BALB/c mice, 12 months old, according to the purpose of the experiment, they were divided into 3 groups: control group (wild-type mice), model group (oxidative stress mouse model) and DEX group (oxidative stress mouse model + 50 $\mu\text{g/kg}$ DEX treatment), each with 10 mice. The MWM test was used to test the spatial learning and memory abilities of mice. The number of Neu-N+ cells in the hippocampus and the expression level of PSD-95 were detected by immunostaining. The expression levels of Neu-N, PSD-95, TH, total α -synuclein and Ser129-phosphorylated α -synuclein in the hippocampus were detected by Western blot. ROS, MDA and SOD detection kits were used to detect ROS, MDA and SOD levels respectively. The NOX2 level was detected by ELISA kit. The levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α were detected by RT-qPCR. **Results:** The control mice showed normal spatial learning function. Compared with the control mice, the escape latency and swimming distance of the model group increased ($P<0.05$), while DEX treatment could reduce the escape latency and swimming distance of the model group. Distance ($P<0.05$). There was no statistical difference in the average swimming speed of the three groups of mice ($P>0.05$). Compared with control mice, the number of Neu-N+ cells and PSD-95 expression in the hippocampus of the model group decreased ($P<0.05$), while DEX treatment can increase the number of Neu-N+ cells and PSD in the hippocampus of mice

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2021SF-288)

作者简介:王亚亚(1988-),女,本科,主治医师,研究方向:临床药物麻醉相关,电话:18066920719,E-mail: sxwyy_1988@163.com

△ 通讯作者:赵静(1986-),女,硕士,主治医师,研究方向:临床药物麻醉相关,电话:15929737262,E-mail: sxwyy_1988@163.com

(收稿日期:2021-07-04 接受日期:2021-07-27)

-95 expression level ($P<0.05$). Compared with the control mice, the expression levels of Neu-N, PSD-95 and TH protein in the hippocampus of the model group mice decreased ($P<0.05$), and the total α -synuclein and Ser129-phosphorylated α -synuclein The expression level of nucleoprotein increased ($P<0.05$), and DEX treatment can increase the expression level of Neu-N, PSD-95 and TH protein in the hippocampus of mice ($P<0.05$), and reduce the total α -synuclein and Ser129-Phosphorylated α -synuclein expression level ($P<0.05$). Compared with mice in the control group, the level of ROS and MDA in the model group increased, and the level of SOD decreased ($P<0.05$), while DEX treatment could reduce the level of ROS and MDA, and increase the level of SOD ($P<0.05$). Compared with the control group, the NOX2 level of the model group increased ($P<0.05$), and DEX treatment can reduce the NOX2 level ($P<0.05$). Compared with the control group, the level of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in the model group increased ($P<0.05$), and DEX treatment can reduce IL-1 β , IL-6 and TNF- α level ($P<0.05$). **Conclusion:** The inhibition of NOX2 by DEX can block learning and memory impairment and hippocampal neurodegeneration by inhibiting oxidative stress and neuroinflammation in the mouse model.

Key words: Dexmedetomidine; NADPH oxidase 2; Oxidative stress; Neurons; Cognitive impairment

Chinese Library Classification(CLC): R-33; Q593.2; R614 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)04-637-05

前言

Cu/Zn-超氧化物歧化酶(Cu/Zn SOD)是一种主要的抗氧化酶,可将超氧自由基转化为过氧化氢,存在于细胞质和线粒体的膜间隙中^[1,2]。研究显示:Cu/ZnSOD在Sod1敲除(Sod1KO)小鼠组织和血浆中水平降低,因而表现出高水平的氧化应激,且出现加速衰老^[3,4]。此外,Sod1KO小鼠也会出现加速的肌肉减少症,并随着年龄增长肌肉量减少^[5,6]。右美托咪定(Dexmedetomidine, DEX)是一种中枢肾上腺素能受体 α -2A激动剂,被广泛用作镇静剂、镇痛和交感神经功能,DEX减轻缺血再灌注和呼吸机引起的肺损伤^[7-9]。此外,DEX抑制全身炎症和氧化应激,表明它具有抗炎和抗凋亡作用,并可促进脑损伤的恢复^[10,11]。NADPH氧化酶2(NADPH Oxidase 2, NOX2)是一种产生超氧化物的酶,在介导慢性神经炎症反应和相关神经元损伤中起重要作用,研究表明,其在帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者脑中表达上调^[12,13]。氧化应激源于促氧化剂和抗氧化剂的失衡,被认为是脑损伤的关键致病因素^[14,15]。然而,关于DEX在脑氧化应激损伤期间保护神经元和认知障碍的机制知之甚少。本研究旨在探讨DEX通过抑制NOX2缓解氧化应激小鼠模型神经元的毒性和认知障碍的机制。

1 材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验大鼠 从医科大学实验动物中心获得10只野生型以及20只Sod1KO雄性BALB/c小鼠,12个月大。实验前将动物在实验室标准条件下(温度22~24℃,湿度50~60%,12h光/暗循环)饲养10d。

1.1.2 实验分组 实验分为3组:对照组(野生型小鼠, $n=10$),模型组(氧化应激小鼠模型, $n=10$)和DEX组(氧化应激小鼠模型+50 μ g/kg DEX治疗)。

1.2 实验方法

1.2.1 MWM测试 使用MWM测试小鼠的空间学习和记忆能力。将其分为四个相同大小的象限(N、S、E和W)。将一圆形逃生平台隐藏在水面以下约1cm处,放置在一个象限的中间保持不动。测试前每天对小鼠进行4次训练,持续4d。在四个象限起始位置,将小鼠头随机指向池壁放回水中,让其从水中

逃出并到达隐藏在水面下的平台上。通过摄像头记录小鼠的游泳路径,并通过跟踪软件在计算机上进行分析。若小鼠90s内未找到平台,需将其引导到平台上,此时记录时间为90s。第五天,小鼠进行空间探测试验,将平台拿走,每只小鼠在水池中自由导航60s。记录在目标象限中花费的时间百分比和第一次穿越平台先前所在位置的延迟。使用智能视频跟踪系统记录和分析小鼠的游泳时间和运动路径。

1.2.2 免疫组化 大脑样本固定在4%多聚甲醛中,并进行免疫染色处理,使用抗体为Neu-N抗体和PSD-95。使用3,3'-二氨基联苯胺(DAB)使免疫染色可视化,ImageJ软件对免疫染色密度和Neu-N+神经元数量进行量化。

1.2.3 蛋白质印迹分析 将小鼠海马组织制备为组织匀浆,然后提取总蛋白并定量,然后通过10%或12%SDS-PAGE解析等量的蛋白质,并将解析的蛋白质转移到聚偏二氟乙烯膜上。将膜5%脱脂牛奶中的Tris缓冲盐水中在37℃下封闭2h,并在4℃下与Neu-N、PSD-95、TH、总 α -突触核蛋白和Ser129-磷酸化 α -突触核蛋白和 β -肌动蛋白(1:5000)在封闭缓冲液中。将膜用TBST洗涤15min,并与山羊二抗(1:5000)一起孵育2h。用TBST洗涤3次,每次5min后,通过ECL显色并观察。

1.2.4 ROS、MDA和SOD测量 使用ROS检测试剂盒测定ROS的含量。在DEX处理后48h,将小鼠的整个大脑均质化,并在37℃下与2',7'-二氯荧光素二乙酸酯孵育30分钟。洗涤后,使用流式细胞术测定ROS的含量。使用MDA检测试剂盒按照制造商的规格检测MDA的水平。使用分光光度计按照制造商的说明测量SOD活性(U/mg蛋白质)的水平。

1.2.5 酶联免疫吸附试验(ELISA) 根据制造商的说明,通过对应ELISA试剂盒(Beyotime)测量OX2以及炎症因子的IL-1 β 、IL-6和TNF- α 水平水平。

1.3 统计分析

所有值均表示为平均值 $\pm$ 标准差。通过SPSS 16.0软件进行统计分析。使用单向方差分析(ANOVA)和t检验来检测组之间的显著差异。统计显著性设置为 P 值 <0.05 。

2 结果

2.1 DEX恢复氧化应激小鼠的空间学习和记忆能力

对照小鼠表现出正常的空间学习功能,与对照组小鼠相

比,模型组小鼠逃避潜伏期和游泳距离增加($P<0.05$),而 DEX 组小鼠平均游泳速度没有统计性差异($P>0.05$)。(表 1)。
治疗能够降低模型组小鼠逃避潜伏期和游泳距离($P<0.05$)。三

表 1 小鼠的空间学习和记忆能力
Table 1 The spatial learning and memory capabilities of the mice

Groups	Escape latency	Swimming distance	Swimming speed
Control group	21.33±2.14	362.75±28.46	17.01±1.54
Model group	52.46±3.28	864.33±35.48	16.48±1.49
The DEX group	27.34±2.87	468.55±12.48	17.13±1.14
<i>F</i>	15.326	13.264	1.335
<i>P</i>	<0.001	<0.001	0.267

2.2 DEX 恢复海马神经变性

数与 PSD-95 表达水平降低,而 DEX 治疗能够增加小鼠海马中
与对照组小鼠相比,模型组小鼠小鼠海马中 Neu-N+ 细胞 Neu-N+ 细胞数和 PSD-95 表达水平($P<0.05$)。(表 2)

表 2 海马中 Neu-N+ 细胞的数量和 PSD-95 免疫染色的密度
Table 2 Number of Neu-N + cells and the density of PSD-95 immune staining in the hippocampus

Groups	Neu-N+ cell	PSD-95
Control group	100.25±2.21	100.17±2.33
Model group	53.64±1.58	51.43±3.17
The DEX group	87.33±2.64	92.56±4.48
<i>F</i>	26.548	29.654
<i>P</i>	<0.001	<0.001

2.3 DEX 对海马多巴胺能系统的神经保护作用

与对照组小鼠相比,模型组小鼠小鼠海马中 Neu-N、
PSD-95 和 TH 蛋白表达水平降低,总 α - 突触核蛋白和 Ser129-
磷酸化 α - 突触核蛋白表达水平升高($P<0.05$),而 DEX 治疗能
够增加小鼠海马中 Neu-N、PSD-95 和 TH 蛋白表达水平,降低
总 α - 突触核蛋白和 Ser129- 磷酸化 α - 突触核蛋白表达水平
($P<0.05$),见图 1,表 3。

2.4 DEX 降低模型小鼠氧化应激

与对照组小鼠相比,模型组小鼠 ROS 和 MDA 水平增加,
SOD 水平降低($P<0.05$),而 DEX 治疗能够降低 ROS 和 MDA
水平,增加 SOD 水平($P<0.05$)。(表 4)。

2.5 DEX 抑制 NOX2 表达

与对照组 (324.56±16.32 pg/mL) 小鼠相比,模型组
(689.56±28.54 pg/mL)小鼠 NOX2 水平增加($P<0.05$),而 DEX
治疗能够降低 NOX2 水平 (378.96±47.22 pg/mL)($P<0.05$)。

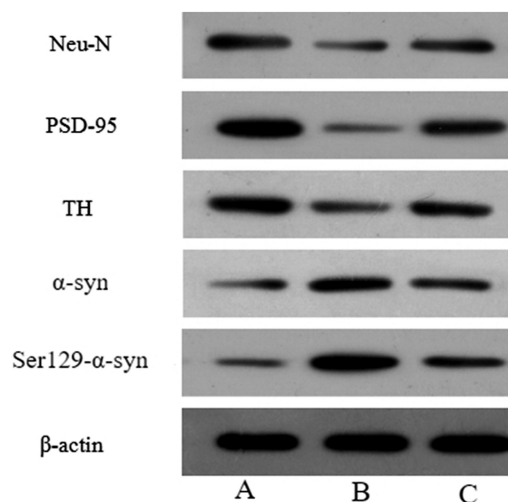


图 1 蛋白质印迹检测(注:A- 对照组;B- 模型组;C-DEX 组)

Fig. 1 Protein imprint detection(Note: A-control group; B-model group;
C-DEX group)

表 3 海马中 Neu-N、PSD-95、TH、总 α - 突触核蛋白和 Ser129- 磷酸化 α - 突触核蛋白

Table 3 Total Neu-N, PSD-95, TH, α -synaptic nuclear protein and Ser129-phosphorylated α -nuclear protein in the hippocampus

Groups	PSD-95	Neu-N	TH	α -syn	Ser129- α -syn
Control group	1.03±0.26	1.16±0.22	1.28±0.14	0.25±0.07	0.64±0.15
Model group	0.34±0.12	0.28±0.09	0.13±0.06	1.53±0.12	1.32±0.13
The DEX group	0.86±0.17	1.05±0.11	1.02±0.27	0.56±0.23	0.86±0.11
<i>F</i>	12.354	16.237	15.867	18.279	15.624
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.6 DEX 降低模型小鼠炎症反应 与对照组小鼠相比,模型组小鼠 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平增加($P<0.05$),而 DEX 治疗能够降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平($P<0.05$)。(表 5)。

表 4 氧化应激水平
Table 4 Oxidative stress levels

Groups	ROS	MDA(nmol/mg)	SOD(U/mg)
Control group	1.02 $\pm$ 0.05	11.13 $\pm$ 1.14	188.23 $\pm$ 13.26
Model group	1.89 $\pm$ 0.13	26.87 $\pm$ 1.33	56.23 $\pm$ 4.78
The DEX group	1.22 $\pm$ 0.14	14.32 $\pm$ 1.87	163.25 $\pm$ 1.42
<i>F</i>	16.324	18.234	15.628
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 炎症因子水平
Table 5 Inflammatory factor levels

Groups	IL-1 β	IL-6	TNF- α
Control group	1.33 $\pm$ 0.12	1.08 $\pm$ 0.14	1.22 $\pm$ 0.17
Model group	8.64 $\pm$ 0.59	7.32 $\pm$ 0.15	8.33 $\pm$ 0.67
The DEX group	2.13 $\pm$ 0.67	2.84 $\pm$ 0.13	2.21 $\pm$ 0.29
<i>F</i>	13.568	15.658	18.326
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

随着人类年龄的增长,特定认知领域(例如注意力、记忆力、执行认知功能、语言和视觉空间能力)均出现可测量的下降^[16]。空间导航测试莫里斯水迷宫的模拟实验结果表明:与 18 至 26 岁的年轻人相比,老年人(71-84 岁的男性和女性)在空间导航方面存在缺陷^[17,18]。认知障碍是 PD 患者最常见的具破坏性的非运动症状之一,PD 中的痴呆症可能继发于超出多巴胺能系统的更广泛的神经变性,且认知障碍的风险随着 PD 的进展而增加^[19,20]。临床研究表明,海马和皮质神经变性和路易病理学与 PD 患者的认知障碍或痴呆有关,而 NOX 激活和相关的 ROS 产生与更年期相关的学习和记忆障碍有关^[21,22]。在反复接触氯胺酮后,NOX 的激活会导致大鼠的长期认知障碍,而在 A β 1-42 诱导的阿尔茨海默病大鼠模型中,电针抑制 NOX 可改善空间学习和记忆能力以及海马神经元存活率^[23]。这些发现表明 NOX 的激活对于学习和记忆障碍至关重要。

DEX 的作用之一是突触前抑制大脑中去甲肾上腺素的释放和细胞放电。在本研究中,用氧化应激模型小鼠表现出空间学习和记忆障碍以及海马中的神经变性、突触丢失、 α -突触核蛋白表达和 Ser129-磷酸化,而 DEX 对 NOX2 的抑制可改善氧化应激诱导的海马中的神经变性、突触破坏和 α -突触核蛋白病理,这与改善小鼠的学习和记忆能力有关,与上述 Kuntic M^[21]和 Ye JS^[23]的研究结论类似。氧化应激和慢性神经炎症是多种神经退行性疾病共有的常见机制,由过量 ROS 产生和小胶质细胞激活引起的氧化损伤可能与 PD 患者或老年人群的认知障碍相关^[24,25]。据报道,PD 斑块的主要成分 A β 诱导的 H₂O₂ 能够诱导突触蛋白减少和突触丢失,这与 A β 诱导的认知缺陷

有关^[26]。在本研究中,DEX 降低 ROS 和 MDA 水平,增加 SOD 水平,表明右美托咪啶可显著增强机体抗氧化能力,减轻氧化应激损伤,与徐元年^[27]等研究结果一致。

NOX 是一个酶家族,包括 NOX1、NOX2、NOX3、NOX4、NOX5、双氧化酶 1 和双氧化酶 2,是小胶质细胞中产生超氧化物的酶^[28]。已有证据表明:NOX 在 PD 的氧化应激和神经炎症中都起着重要作用,一旦被激活,NOX 会产生神经毒性的细胞外和细胞内 ROS,导致氧化损伤^[29]。在 PD 动物模型的大脑中观察到 NADPH 氧化酶的上调表达和激活,NOX2 的药理学抑制或基因缺失可减轻炎症小鼠 PD 模型中的氧化应激和小胶质细胞介导的神经炎症^[30]。在本研究中,DEX 对 NOX2 的抑制也显著降低了氧化应激诱导的海马氧化应激,而 DEX 治疗能够显著降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平($P<0.05$),分析其原因在于:IL-1 β 会影响海马依赖性学习,因此在大鼠脑室内注射 IL-1 β 导致在 Morris 水迷宫中的表现不佳,而腹腔内或海马内注射 IL-1 β 后海马 IL-1 β 浓度的增加进一步损害了大鼠海马组织功能,因此 IL-1 β 在海马中的慢性过度表达损害了小鼠空间记忆中的长期上下文和空间记忆。重要的是,IL-1 β 是雄性和雌性 Sod1KO 小鼠中唯一增加的细胞因子,这表明其在响应氧化应激增加的认知功能障碍中具有重要作用。

综上所述,这项研究表明,DEX 对 NOX2 的抑制可通过抑制小鼠模型中的氧化应激和神经炎症来阻断学习和记忆障碍以及海马神经变性,说明 NOX2 是驱动认知功能障碍的关键因子。我们的研究结果揭示了认知功能障碍发病机制的新机制,并可能为神经退行性疾病提供一种有前景的疾病改善治疗策略。

参 考 文 献(References)

- [1] Yang JW, Wang XR, Ma SM, et al. Acupuncture attenuates cognitive impairment, oxidative stress and NF- κ B activation in cerebral multi-infarct rats[J]. *Acupunct Med*, 2019, 37(5): 283-291
- [2] Paravani EV, Odetti LM, Simoniello MF, et al. Molecular analysis and bioinformatic characterization of copper, zinc-superoxide dismutase (Cu/Zn-sod) gene of *Caiman latirostris* [J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(11): 8849-8857
- [3] Guo F, Kang J, Tan J, et al. Dexmedetomidine Pretreatment Improves Lipopolysaccharide - induced Iron Homeostasis Disorder in Aged Mice[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2020, 17(2): 164-170
- [4] Chen XH, Chen DT, Huang XM, et al. Dexmedetomidine Protects Against Chemical Hypoxia-Induced Neurotoxicity in Differentiated PC12 Cells Via Inhibition of NADPH Oxidase 2-Mediated Oxidative Stress[J]. *Neurotox Res*, 2019, 35(1): 139-149
- [5] Ciacci P, Loffredo L, Martino F, et al. Enhanced Nox-2 derived oxidative stress in offspring of patients with early myocardial infarction[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 315(1): e119
- [6] Brown JL, Lawrence MM, Ahn B, et al. Cancer cachexia in a mouse model of oxidative stress[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2020, 11(6): 1688-1704
- [7] Hwang S, He Y, Xiang X, et al. Interleukin-22 Ameliorates Neutrophil-Driven Nonalcoholic Steatohepatitis Through Multiple Targets[J]. *Hepatology*, 2020, 72(2): 412-429
- [8] Tao L, Guo X, Xu M, et al. Dexmedetomidine ameliorates high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease by targeting SCD1 in obesity mice[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2021, 9(1): e00700
- [9] Choi YJ, Park KH, Park JY, et al. The effect of alpha-2A adrenergic receptor (ADRA2A) genetic polymorphisms on the depth of sedation of dexmedetomidine: a genetic observational pilot study [J]. *Braz J Anesthesiol*, 2021, S0104-0014(21)00159-7
- [10] Ding M, Chen Y, Luan H, et al. Dexmedetomidine reduces inflammation in traumatic brain injury by regulating the inflammatory responses of macrophages and splenocytes [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(3): 2323-2331
- [11] Zheng X, Cai X, Ye F, et al. Perioperative Dexmedetomidine attenuates brain ischemia reperfusion injury possibly via up-regulation of astrocyte Connexin 43 [J]. *BMC Anesthesiol*, 2020, 20(1): 299
- [12] Tian R, Wu B, Fu C, et al. miR-137 prevents inflammatory response, oxidative stress, neuronal injury and cognitive impairment via blockade of Src-mediated MAPK signaling pathway in ischemic stroke[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(11): 10873-10895
- [13] Fernandez A, Meechan DW, Karpinski BA, et al. Mitochondrial Dysfunction Leads to Cortical Under-Connectivity and Cognitive Impairment[J]. *Neuron*, 2019, 102(6): 1127-1142
- [14] Ismail H, Shakkour Z, Tabet M, et al. Traumatic Brain Injury: Oxidative Stress and Novel Anti-Oxidants Such as Mitoquinone and Edaravone[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(10): 943
- [15] Butterfield DA, Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(3): 148-160
- [16] Deng H, Zhang Y, Li GG, et al. P2X7 receptor activation aggravates NADPH oxidase 2-induced oxidative stress after intracerebral hemorrhage[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(8): 1582-1591
- [17] Rajaram S, Jones J, Lee GJ. Plant-Based Dietary Patterns, Plant Foods, and Age-Related Cognitive Decline [J]. *Adv Nutr*, 2019, 10(Suppl_4): 422-436
- [18] 唐莉萍, 卢双莲, 王东霞, 等. 空间导航能力筛查在脑小血管病人中的应用[J]. *实用老年医学*, 2019(33): 1233-1235
- [19] Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(3): 349-56
- [20] Zeng MY, Miralda I, Armstrong CL, et al. The roles of NADPH oxidase in modulating neutrophil effector responses [J]. *Mol Oral Microbiol*, 2019, 34(2): 27-38
- [21] Kuntic M, Oelze M, Steven S, et al. Short-term e-cigarette vapour exposure causes vascular oxidative stress and dysfunction: evidence for a close connection to brain damage and a key role of the phagocytic NADPH oxidase (NOX-2)[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(26): 2472-2483
- [22] 任巧, 张林, 刘小慧, 等. β 淀粉样蛋白 1-42 寡聚体对人诱导性多能干细胞源性小胶质细胞炎症和氧化应激反应的影响[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2020, 34(11): 817-824
- [23] Ye JS, Chen L, Lu YY, et al. SIRT3 activator honokiol ameliorates surgery/anesthesia - induced cognitive decline in mice through anti-oxidative stress and anti-inflammatory in hippocampus [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(3): 355-366
- [24] Sun X, Zhang H, Xie L, et al. Tristetraprolin destabilizes NOX2 mRNA and protects dopaminergic neurons from oxidative damage in Parkinson's disease[J]. *FASEB J*, 2020, 34(11): 15047-15061
- [25] 齐献忠, 邢英藏, 秦慧兵. 过表达 SHC3 激活 AKT/Nrf2/GSH 通路保护帕金森病氧化应激损伤 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(17): 4333-4337
- [26] 秦智刚, 徐允年, 李锐. 右美托咪定减轻脑缺血再灌注大鼠氧化应激损伤的作用[J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(1): 72-76
- [27] Tang SG, Liu XY, Wang SP, et al. Trimetazidine prevents diabetic cardiomyopathy by inhibiting Nox2/TRPC3-induced oxidative stress [J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 139(4): 311-318
- [28] Han B, Jiang W, Liu H, et al. Upregulation of neuronal PGC-1 α ameliorates cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Theranostics*, 2020, 10(6): 2832-2848
- [29] 沈和平, 官俏兵, 郝亚南, 等. 樟芝多糖通过 ROS-NOX2-NLRP1 信号减轻皮层神经细胞炎症损伤的作用研究[J]. *浙江医学*, 2021, 43(3): 244-249, 后插 2
- [30] Singh SS, Rai SN, Birla H, et al. NF- κ B-Mediated Neuroinflammation in Parkinson's Disease and Potential Therapeutic Effect of Polyphenols[J]. *Neurotox Res*, 2020, 37(3): 491-507