

中图分类号: R965; R971+.2

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2025)07-0050-09

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.07.011



# 右美托咪定通过 miR - 204 - 5p / BDNF / TrkB 轴抑制七氟醚麻醉诱导 HT22 细胞损伤的作用机制研究\*

张云, 康林莉

(攀钢集团总医院, 四川 攀枝花 617000)

**摘要:**目的 探讨右美托咪定(Dex)对七氟醚(Sev)诱导的小鼠 HT22 海马神经元细胞氧化损伤和神经炎症的影响,以及 miR - 204 - 5p / 脑源性神经营养因子(BDNF) / 酪氨酸激酶受体 B(TrkB)轴可能的调控机制。方法 将 HT22 细胞用 10 μmol / L Dex 预处理 2 h 后,用 3.4% Sev 处理 6 h。将 miR - 204 - 5p mimic, miR - 204 - 5p inhibitor, BDNF siRNA 或相应阴性对照分别转染至 HT22 细胞,再进行 Dex 和 / 或 Sev 处理。采用 CCK - 8 法检测细胞活力,分别采用乳酸脱氢酶(LDH)细胞毒性试剂盒、丙二醛(MDA)检测试剂盒、白细胞介素 6(IL - 6)和肿瘤坏死因子 - α(TNF - α)酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测试剂盒检测神经毒性、细胞损伤程度、神经炎症,采用反转录定量聚合酶链反应(RT - qPCR)法分析相关基因表达,采用免疫印迹(Western blot)法分析相关蛋白表达。结果 Sev 能降低 HT22 细胞的活力,并增加 HT22 细胞中 LDH, MDA, IL - 6, TNF - α 的含量,且呈剂量依赖性( $P < 0.05$ )。Dex 能消除 Sev 对 HT22 细胞活力、神经毒性、氧化损伤程度和炎症反应的影响。Sev 处理使 HT22 细胞中 miR - 204 - 5p 的表达水平显著上升( $P < 0.05$ ),而 BDNF 信使核糖核酸(mRNA)和蛋白表达水平均显著下降( $P < 0.05$ ),且 p - TrkB / TrkB 水平显著下降( $P < 0.05$ );与 Sev 组相比, Dex + Sev 组的 miR - 204 - 5p 表达水平显著下降( $P < 0.05$ ),而 BDNF mRNA 和蛋白表达水平均显著上升( $P < 0.05$ ),且 p - TrkB / TrkB 水平显著上升( $P < 0.05$ )。miR - 204 - 5p inhibitor 能消除 Sev 诱导的神经毒性,而 miR - 204 - 5p mimic 能逆转 Dex 对 Sev 诱导的神经毒性的保护作用。经 TargetScan 数据库分析显示, BDNF mRNA 的 3'非翻译区域中有与 miR - 204 - 5p 结合的互补配对应答区域;双荧光素酶报告基因实验结果证实了 miR - 204 - 5p 与 BDNF 的结合关系,且 miR - 204 - 5p 能负调控 HT22 细胞中的 BDNF mRNA 和蛋白表达。BDNF siRNA 能逆转 Dex 对 Sev 诱导的神经毒性的保护作用。结论 Sev 通过降低 HT22 细胞活力、增加 LDH 释放、促进氧化损伤和炎症反应来诱导神经毒性,而 Dex 能逆转这些作用,且 Dex 对 Sev 诱导的神经毒性的保护是通过 miR - 204 - 5p / BDNF / TrkB 轴来实现的。

**关键词:** 右美托咪定; 七氟醚; 氧化应激; 海马神经元; 神经炎症; 微小核糖核酸

## Mechanism of Dexmedetomidine Inhibiting Sevoflurane Anesthesia - Induced HT22 Cell Damage via miR - 204 - 5p / BDNF / TrkB Axis

ZHANG Yun, KANG Linli

(Pangang Group General Hospital, Panzhihua, Sichuan, China 617000)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of dexmedetomidine (Dex) on sevoflurane (Sev) - induced oxidative damage and neuroinflammation in mouse HT22 hippocampal neuronal cells, and the possible regulatory mechanisms based on miR - 204 - 5p / brain - derived neurotrophic factor (BDNF) / tyrosine receptor kinase B (TrkB) axis. **Methods** HT22 cells were pre - treated with 10 μmol / L Dex for 2 h, and then treated with 3.4% Sev processing for 6 h. The miR - 204 - 5p mimic, miR - 204 - 5p inhibitor, BDNF siRNA or corresponding negative control were transfected into HT22 cells, and then were treated with Dex and / or Sev. CCK - 8 method was used to detect cell viability, and lactate dehydrogenase (LDH) cytotoxicity assay kit, malondialdehyde (MDA) assay kit, interleukin - 6 (IL - 6) enzyme - linked immunosorbent assay (ELISA) assay kit, and tumor necrosis factor - α (TNF - α) ELISA assay kit were used to detect neurotoxicity, cellular damage, and neuroinflammation, respectively. Reverse transcription - quantitative polymerase chain reaction (RT - qPCR) was used to analyze related gene expression, and Western blot was used to analyze related protein expression. **Results** Sev could reduce the viability of HT22 cells and increase the levels of

\* 基金项目: 2020 年四川省医学(青年创新)科研课题项目[S20271]。

第一作者: 张云, 女, 大学本科, 主治医师, 研究方向为麻醉医学, (电子信箱)znnx636@163.com。

- 2022, 42(24): 6071 - 6074.
- [22] XU X, QIN Z, ZHANG C, et al. TRIM29 promotes podocyte pyroptosis in diabetic nephropathy through the NF - κB / NLRP3 inflammasome pathway [J]. Cell Biol Int, 2023, 47 (6): 1126 - 1135.
- [23] SUN L, DING M, CHEN F, et al. Breviscapine alleviates podocyte

- injury by inhibiting NF - κB / NLRP3 - mediated pyroptosis in diabetic nephropathy [J]. Peer J, 2023, 11: e14826.
- [24] 刘嘉, 严宝飞, 张景正, 等. 黄芩汤对糖尿病肾病大鼠肾脏 NF - κB / NLRP3 / Caspase - 1 细胞焦亡通路的影响 [J]. 中国生物工程杂志, 2022, 42(11): 109 - 116.

(收稿日期: 2024 - 01 - 04; 修回日期: 2024 - 10 - 10)

LDH, MDA, IL - 6, and TNF -  $\alpha$  in HT22 cells in a dose - dependent manner ( $P < 0.05$ ). Dex could eliminate the effects of Sev on HT22 cell viability, neurotoxicity, degree of oxidative damage, and inflammatory response. Sev significantly up - regulated the expression level of miR - 204 - 5p ( $P < 0.05$ ), significantly down - regulated the expression levels of BDNF messenger RNA (mRNA) and protein ( $P < 0.05$ ), and significantly reduced the level of p - TrkB / TrkB in HT22 cells ( $P < 0.05$ ). Compared with those in the Sev group, the expression level of miR - 204 - 5p significantly down - regulated ( $P < 0.05$ ), the expression levels of BDNF mRNA and protein significantly up - regulated ( $P < 0.05$ ), and the p - TrkB / TrkB levels significantly increased in the Dex + Sev group ( $P < 0.05$ ). miR - 204 - 5p inhibitor could eliminate Sev - induced neurotoxicity, while miR - 204 - 5p mimic could reverse the protective effect of Dex on Sev - induced neurotoxicity. TargetScan database analysis showed that there was a complementary paired response region in the 3'UTR of BDNF mRNA that bound to miR - 204 - 5p. The results of the dual luciferase reporter gene assay confirmed the binding relationship between miR - 204 - 5p and BDNF, and miR - 204 - 5p could negatively regulate BDNF mRNA and protein expression in HT22 cells. BDNF siRNA could reverse the protective effect of Dex on Sev - induced neurotoxicity. **Conclusion** Sev induces neurotoxicity by reducing HT22 cell viability, increasing LDH release, promoting oxidative damage and inflammatory response, while Dex can reverse these effects, and the protective effect of Dex on Sev - induced neurotoxicity is realized through the miR - 204 - 5p / BDNF / TrkB axis.

**Key words:** dexmedetomidine; sevoflurane; oxidative stress; hippocampal neurons; neuroinflammation; microRNAs

七氟醚(Sev)为临床常用挥发性麻醉剂,对气道刺激性小,能快速诱导麻醉,药代动力学性能良好,被广泛应用于诱导和维持外科手术中的全身麻醉,尤其是儿科麻醉<sup>[1]</sup>。自首次用作麻醉剂以来,Sev已逐渐取代许多现有麻醉剂。近年来的研究发现,Sev会诱发神经炎症、神经元凋亡和术后认知功能障碍,这可能与其诱导的神经毒性有关<sup>[2]</sup>。暴露于Sev可诱导微小核糖核酸(miRNA)表达谱的改变<sup>[3]</sup>。miRNA是一种非编码RNA小分子,参与多种生物过程的调控。它们主要通过目标信使核糖核酸(mRNA)的互补序列结合来充当转录后的基因调控因子,从而通过抑制翻译或破坏mRNA的稳定性来导致mRNA沉默<sup>[4]</sup>。miRNA的差异表达是对特定条件包括暴露于Sev等麻醉剂的反应,靶向miRNA可能成为预防神经毒性的潜在靶点<sup>[5]</sup>。miR - 204 - 5p是miRNA家族成员之一,通过损害海马神经而发生认知功能障碍<sup>[6]</sup>,参与介导Sev诱导的神经毒性<sup>[7]</sup>。右美托咪定(Dex)是一种高选择性 $\alpha_2$ 肾上腺素能受体激动剂,通过多种调节机制而发挥神经保护作用<sup>[8]</sup>。Dex对Sev诱导的神经毒性的保护作用已在不同的研究中得到证实,如Dex通过调节线粒体自噬来改善Sev介导的神经毒性<sup>[9]</sup>,Dex减轻Sev刺激的海马细胞周期停滞<sup>[10]</sup>。但Dex在Sev诱导的神经毒性中的下游调控机制尚未完全阐明。本研究中基于miR - 204 - 5p调控网络探讨了Dex在Sev介导的神经毒性中的调控机制,为预防Sev诱导的神经毒性提供参考。现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器、试剂与细胞

仪器:7500型实时聚合酶链式反应(RT - PCR)系统(美国AB Applied Biosystems公司);BX53型显微镜(日本Olympus公司);Nanodrop2000型分光光度计(美

国Thermo Fisher公司);752S / 752SPC型紫外可见分光光度计(上海棱光技术有限公司)。

试剂:Sev(货号为1612540),Dex(货号为SML0956),均购自美国Sigma - Aldrich公司;Lipofectamine 3000转染试剂(美国Invitrogen公司);miR - 204 - 5p mimic(货号为MBS8300703),mimic - NC(货号为MBS8309650),miR - 204 - 5p inhibitor(货号为MBS8295456),inhibitor - NC(货号为MBS8309734),均购自美国MyBioSource公司;脑源性神经营养因子(BDNF) siRNA(si - BDNF)及其阴性对照NC siRNA(si - NC)均由上海GenePharma公司设计合成;CCK - 8试剂盒(货号为C0038),乳酸脱氢酶(LDH)细胞毒性试剂盒(货号为C0016),丙二醛(MDA)检测试剂盒(货号为S0131M),白细胞介素6(IL - 6)酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测试剂盒(货号为PI326),肿瘤坏死因子 -  $\alpha$ (TNF -  $\alpha$ ) ELISA法检测试剂盒(货号为PT512),均购自上海碧云天生物技术有限公司;TaqMan miRNA反转录试剂盒(美国Applied Biosystems公司);Brilliant II Fast SYBR green qPCR master mix试剂(美国Agilent Technologies公司);抗BDNF抗体(货号为ab108319),抗酪氨酸激酶受体B(TrkB)抗体(货号为ab134155),抗磷酸化TrkB(p - TrkB)抗体(货号为ab229908),抗甘油醛 - 3 - 磷酸脱氢酶(GAPDH)抗体(货号为ab9485),均购自美国Abcam公司。

细胞:小鼠海马神经元细胞系HT22(武汉普诺赛公司,货号为CL - 0697)。将HT22细胞置含10%胎牛血清、100 IU / mL青霉素和100 mg / mL链霉素的Dulbecc's改良细胞培养基(DMEM)中培养,培养环境为37 °C及5%CO<sub>2</sub>。

### 1.2 方法

预实验:Sev诱导的神经毒性实验中,用0, 1.7%,

3.4%, 5.1% Sev<sup>[11]</sup>处理HT22细胞6 h。为确定Dex的神经保护作用,于培养基中分别加入0.01, 1, 10, 100 μmol/L Dex<sup>[12]</sup>预处理2 h,然后暴露于3.4% Sev 6 h。根据CCK-8细胞活力检测结果,选择3.4%Sev和10 μmol/L Dex进行后续实验。

**细胞分组与给药:**将HT22细胞分为对照组(Con组,常规培养),Sev组(用3.4%Sev处理6 h),Sev + inhibitor - NC组(转染inhibitor - NC后,用3.4%Sev处理6 h),Sev + miR - 204 - 5p inhibitor组(转染miR - 204 - 5p inhibitor后,用3.4%Sev处理6 h),Dex + Sev组(于培养基中加入10 μmol/L Dex处理2 h后,用3.4%Sev处理6 h),Dex + Sev + mimic - NC组(转染mimic - NC后,用10 μmol/L Dex处理2 h后,再用3.4%Sev处理6 h),Dex + Sev + miR - 204 - 5p mimic组(转染miR - 204 - 5p mimic后,用10 μmol/L Dex处理2 h后,再用3.4%Sev处理6 h),Dex + Sev + si - NC组(转染si - NC后,用10 μmol/L Dex处理2 h后,再用3.4%Sev处理6 h),Dex + Sev + si - BDNF组(转染si - BDNF后,用10 μmol/L Dex处理2 h后,再用3.4%Sev处理6 h)。为确定miR - 204 - 5p与BDNF的关系,将HT22细胞分为6组,即mimic - NC组(转染mimic - NC)、miR - 204 - 5p mimic组(转染miR - 204 - 5p mimic)、inhibitor - NC组(转染inhibitor - NC)、miR - 204 - 5p inhibitor组(转染miR - 204 - 5p inhibitor)、miR - 204 - 5p inhibitor + si - NC组(共转染miR - 204 - 5p inhibitor和si - NC)、miR - 204 - 5p inhibitor + si - BDNF组(共转染miR - 204 - 5p inhibitor和si - BDNF)。对于细胞转染,在Sev处理前24 h,使用Lipofectamine 3000试剂将mimic - NC, miR - 204 - 5p mimic, inhibitor - NC, miR - 204 - 5p inhibitor, si - NC, si - BDNF分别或联合转染至HT22细胞中,采用反转录RT - PCR(qRT - PCR)法和免疫印迹(Western blot)法检测基因和蛋白的表达水平。

**CCK - 8法检测细胞活力:**将HT22细胞接种至96孔板(5 × 10<sup>3</sup>个/孔),按预实验方法处理。培养24 h后,用10 μL CCK - 8试剂处理,并在37 °C下培养2 h,用微孔板阅读器测量450 nm波长处的吸光度(OD<sub>450</sub>)。

**细胞毒性、氧化应激与炎性反应相关指标测定:**将HT22细胞接种至96孔板(5 × 10<sup>3</sup>个/孔),按预实验方法处理,收集细胞,并用细胞裂解缓冲液裂解,于4 °C离心(转速为3 000 r/min)10 min后收集上清液。用LDH细胞毒性试剂盒检测上清液中LDH的含量,以确定HT22细胞的神经毒性;用MDA检测试剂盒检测上清液中MDA的水平,以确定HT22细胞的氧化损伤程度;用IL - 6和TNF - α ELISA法检测试剂盒测定上清液中IL - 6和TNF - α的表达水平,以确定HT22细胞的神经

炎症。严格按试剂盒说明书操作。

**RT - qPCR法检测BDNF / TrkB通路基因表达量:**用TRIzol试剂提取HT22细胞的总RNA,用TaqMan miRNA反转录试剂盒反转录成cDNA,用Brilliant II Fast SYBR green qPCR master mix试剂和RT - PCR系统进行RT - qPCR。以GAPDH和U6为内参,采用2<sup>-ΔΔCt</sup>法计算基因的相对表达量。在统计分析中,第1组设为“1”,作为对照。引物序列见表1。

表1 基因引物序列

Tab. 1 Gene primer sequence

基因	正向	反向
miR - 204 - 5p	5' - TCCCTTTGTCATCCTATGCCTGA - 3'	5' - TGAACGTCCTTTGCTTCC - 3'
BDNF	5' - AGAAGACTGATGACCATC - 3'	5' - ATAAATCCACTATCTTC - 3'
GAPDH	5' - TTAAGAGGGATGCTGCC - 3'	5' - CAGGGTTCTTACTCCTT - 3'
U6	5' - CCAGATCATGTTTGACACCTCAA - 3'	5' - CCAGAGCGGTACAGCGATAGC - 3'

**Western blot法检测BDNF / TrkB通路相关蛋白表达水平:**用放射免疫共沉淀法测定裂解缓冲液,提取总蛋白,并用双喹啉酸测定试剂盒进行定量,用10%十二烷基硫酸钠 - 聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS - PAGE)分离50 μg蛋白样本,并将其转移至聚偏氟乙烯膜上,用5%脱脂牛奶封闭膜1 h,与一抗于4 °C孵育过夜,用过氧化物酶标记的山羊抗兔免疫球蛋白G(IgG)孵育薄膜,并用增强化学发光试剂显影。以GAPDH为内参,采用Image J 1. 8. 0软件分析灰度值。

**双荧光素酶报告基因检测实验:**通过TargetScan数据库预测miR - 204 - 5p与BDNF的结合位点,将含有miR - 204 - 5p结合位点的BDNF 3'非翻译区域(UTR)野生型(WT)和突变型(MUT)序列克隆至pGL3载体中,生成pGL3 - BDNF 3'UTR - WT(BDNF - WT)和pGL3 - BDNF 3'UTR - MUT(BDNF - MUT)质粒(结构见图1)。用Lipofectamine 3000将BDNF - WT和BDNF - MUT质粒分别与miR - 204 - 5p - mimic或mimic - NC共同转染HT22细胞,用双荧光素酶检测系统测量相对荧光素酶的活性。相对荧光素酶活性 = 萤火虫荧光值 / 海肾荧光值。

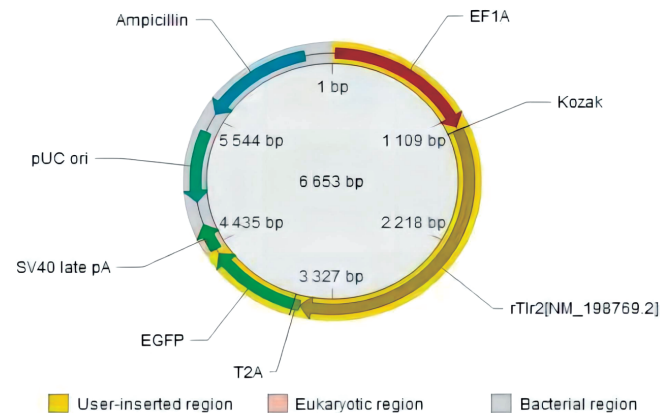


图1 质粒结构

Fig. 1 Plasmid structures

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,两组间比较行 $t$ 检验,多组间比较行单因素方差分析(ANOVA),组间两两比较行LSD检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 Dex减轻Sev所致HT22海马神经元的神经毒性

首先用不同浓度(0, 1.7%, 3.4%, 5.1%)的Sev处理HT22细胞,结果显示,Sev能显著降低HT22细胞的活力( $P < 0.05$ ),并显著增加HT22细胞中LDH, MDA, IL-6, TNF- $\alpha$ 的含量( $P < 0.05$ ),且呈剂量依赖性( $P < 0.05$ )。详见表2。随后用不同浓度(0.01, 1, 10, 100  $\mu\text{mol/L}$ )的Dex对HT22细胞进行预处理2 h,再暴露于3.4%Sev中6 h。结果显示,相较于3.4%Sev,表2 Sev对小鼠HT22海马神经元细胞活力、神经毒性、氧化损伤程度与炎症反应的影响( $\bar{X} \pm s, n = 3$ )

Tab. 2 Effect of Sev on the viability, neurotoxicity, degree of oxidative damage, and inflammatory response of HT22 hippocampal neurons in mice ( $\bar{X} \pm s, n = 3$ )

Sev浓度	细胞活力(%)	LDH(U/L)	MDA(nmol/mg)	IL-6(pg/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)
0	100.06 ± 1.06	6.32 ± 0.86	3.96 ± 0.41	20.25 ± 2.06	9.87 ± 1.33
1.7%	87.33 ± 6.32 <sup>*</sup>	15.48 ± 1.22 <sup>*</sup>	5.62 ± 0.62 <sup>*</sup>	34.84 ± 4.18 <sup>*</sup>	16.62 ± 1.64 <sup>*</sup>
3.4%	51.26 ± 6.11 <sup>†</sup>	44.26 ± 5.15 <sup>†</sup>	9.13 ± 1.12 <sup>†</sup>	85.33 ± 7.25 <sup>†</sup>	33.79 ± 2.28 <sup>†</sup>
5.1%	17.34 ± 2.34 <sup>‡</sup>	95.73 ± 6.85 <sup>‡</sup>	16.25 ± 1.43 <sup>‡</sup>	136.95 ± 10.65 <sup>‡</sup>	85.67 ± 4.71 <sup>‡</sup>
F值	199.542	256.829	92.565	179.581	443.378
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
MS <sub>组内</sub>	20.968	18.918	0.963	46.925	7.960

注:与0 Sev相比,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与1.7%Sev相比,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与3.4%Sev相比,<sup>†</sup> $P < 0.05$ 。

Note: Compared to 0 Sev, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ ; Compared with 1.7% Sev, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ ; Compared with 3.4% Sev, <sup>†</sup> $P < 0.05$ .

### 表3 Dex消除Sev对HT22细胞活力、神经毒性、氧化损伤程度与炎症反应的影响( $\bar{X} \pm s, n = 3$ )

Tab. 3 Effect of Dex eliminating Sev on HT22 cell viability, neurotoxicity, degree of oxidative damage, and inflammatory response ( $\bar{X} \pm s, n = 3$ )

浓度	细胞活力(%)	LDH(U/L)	MDA(nmol/mg)	IL-6(pg/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)
3.4%Sev	51.26 ± 6.03	44.23 ± 4.37	9.14 ± 0.93	85.62 ± 8.26	34.19 ± 4.33
0.01 $\mu\text{mol/L}$ Dex + 3.4%Sev	52.33 ± 4.25	43.03 ± 5.68	8.94 ± 0.35	82.28 ± 6.74	31.25 ± 4.26
1 $\mu\text{mol/L}$ Dex + 3.4%Sev	65.64 ± 4.68 <sup>*#</sup>	31.96 ± 3.14 <sup>*#</sup>	7.03 ± 0.36 <sup>*#</sup>	61.34 ± 5.85 <sup>*#</sup>	22.13 ± 2.03 <sup>*#</sup>
10 $\mu\text{mol/L}$ Dex + 3.4%Sev	87.96 ± 6.74 <sup>*<math>\Delta</math></sup>	11.34 ± 1.13 <sup>*<math>\Delta</math></sup>	5.32 ± 0.46 <sup>*<math>\Delta</math></sup>	30.25 ± 5.03 <sup>*<math>\Delta</math></sup>	12.51 ± 1.84 <sup>*<math>\Delta</math></sup>
100 $\mu\text{mol/L}$ Dex + 3.4%Sev	50.61 ± 5.36 <sup>□</sup>	42.79 ± 3.62 <sup>□</sup>	9.11 ± 1.21 <sup>□</sup>	84.64 ± 4.68 <sup>□</sup>	32.28 ± 3.23 <sup>□</sup>
F值	25.538	38.633	15.437	43.391	22.562
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
MS <sub>组内</sub>	30.097	15.120	0.559	39.016	10.967

注:与3.4%Sev相比,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与0.01  $\mu\text{mol/L}$  Dex + 3.4%Sev相比,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与1  $\mu\text{mol/L}$  Dex + 3.4%Sev相比, <sup>$\Delta$</sup>  $P < 0.05$ ;与10  $\mu\text{mol/L}$  Dex + 3.4%Sev相比,<sup>□</sup> $P < 0.05$ 。

Note: Compared with 3.4% Sev, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ ; Compared with 0.01  $\mu\text{mol/L}$  Dex + 3.4% Sev, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; Compared with 1  $\mu\text{mol/L}$  Dex + 3.4% Sev,  <sup>$\Delta$</sup>  $P < 0.05$ ; Compared with 10  $\mu\text{mol/L}$  Dex + 3.4% Sev, <sup>□</sup> $P < 0.05$ .

1  $\mu\text{mol/L}$  Dex + 3.4%Sev和10  $\mu\text{mol/L}$  Dex + 3.4%Sev能显著增加HT22细胞的活力( $P < 0.05$ ),并显著降低LDH, MDA, IL-6, TNF- $\alpha$ 的含量( $P < 0.05$ ),且10  $\mu\text{mol/L}$  Dex对Sev引起的神经毒性的改善作用显著优于1  $\mu\text{mol/L}$  Dex( $P < 0.05$ )。详见表3。故选择10  $\mu\text{mol/L}$  Dex + 3.4%Sev进行后续实验。

### 2.2 Dex抑制Sev对miR-204-5p和BDNF/TrkB通路相关蛋白表达的影响

与Con组相比,Sev组的HT22细胞中miR-204-5p的表达水平显著上升( $P < 0.05$ ),而BDNF mRNA和蛋白表达水平均显著下降( $P < 0.05$ ),且p-TrkB/TrkB水平显著下降( $P < 0.05$ );与Sev组相比,Dex + Sev组的miR-204-5p的表达水平显著下降( $P < 0.05$ ),而BDNF mRNA和蛋白表达水平均显著上升( $P < 0.05$ ),且p-TrkB/TrkB水平显著上升( $P < 0.05$ )。详见图2和表4。

### 2.3 抑制miR-204-5p表达与消除Sev诱导的神经毒性作用

与Sev组相比,Sev + inhibitor-NC组的miR-204-5p

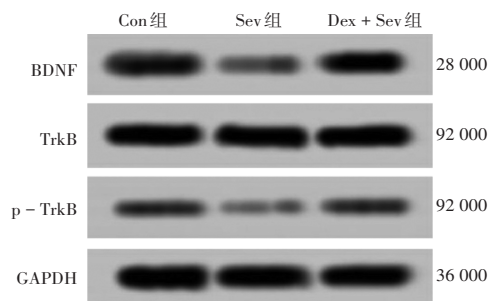


图2 免疫印迹法分析各组HT22细胞中BDNF和TrkB蛋白表达水平  
Fig. 2 Comparison of BDNF and TrkB protein expression levels in HT22 cells in each group detected by the Western blot

表达水平、HT22细胞活力及LDH,MDA,IL-6,TNF-α含量均无显著差异( $P > 0.05$ );与Sev + inhibitor - NC组相比,Sev + miR - 204 - 5p inhibitor组的miR - 204 - 5p表达水平显著下降( $P < 0.05$ ),细胞活力显著升高( $P < 0.05$ ),且LDH,MDA,IL-6,TNF-α含量均显著下降( $P < 0.05$ )。详见表5。

#### 2.4 miR - 204 - 5p 过表达逆转 Dex 对 Sev 诱导的神经毒性的保护作用

与 Dex + Sev 组相比, Dex + Sev + mimic - NC 组的

表4 各组HT22细胞中miR - 204 - 5p和BDNF / TrkB通路相关蛋白表达水平比较( $\bar{X} \pm s, n = 3$ )

Tab. 4 Comparison of miR - 204 - 5p and BDNF / TrkB pathway - related protein expression levels in HT22 cells in each group ( $\bar{X} \pm s, n = 3$ )

组别	miR - 204 - 5p	BDNF mRNA	BDNF蛋白	p - TrkB / TrkB
Con组	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	0.47 ± 0.04
Sev组	4.56 ± 0.21*	0.43 ± 0.06*	0.32 ± 0.04*	0.09 ± 0.01*
Dex + Sev组	1.72 ± 0.08#	0.94 ± 0.12#	0.81 ± 0.11#	0.32 ± 0.03#
F值	631.414	49.050	80.869	126.808
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
MS <sub>组内</sub>	0.017	0.006	0.005	0.001

注:与Con组相比,\* $P < 0.05$ ;与Sev组相比,# $P < 0.05$ 。

Note: Compared with those in the Con group, \* $P < 0.05$ ; Compared with those in the Sev group, # $P < 0.05$ .

表5 各组HT22细胞活力、神经毒性、氧化损伤程度与炎症反应比较( $\bar{X} \pm s, n = 3$ )

Tab. 5 Comparison of HT22 cell viability, neurotoxicity, degree of oxidative damage, and inflammatory response in each group ( $\bar{X} \pm s, n = 3$ )

组别	miR - 204 - 5p	细胞活力(%)	LDH(U/L)	MDA(nmol/mg)	IL - 6(pg/mL)	TNF - α(pg/mL)
Sev组	1.00 ± 0.00	51.26 ± 5.32	44.23 ± 2.84	9.14 ± 2.02	85.62 ± 3.67	34.19 ± 2.86
Sev + inhibitor - NC组	1.02 ± 0.02	51.35 ± 4.11	43.91 ± 3.71	9.16 ± 0.74	86.06 ± 4.11	34.37 ± 3.27
Sev + miR - 204 - 5p inhibitor组	0.19 ± 0.01**	88.62 ± 4.26**	17.36 ± 1.09**	6.06 ± 0.18**	32.43 ± 3.21**	15.36 ± 1.09**
F组	4036.200	65.947	92.993	6.147	210.459	53.536
P组	<0.001	<0.001	<0.001	0.035	<0.001	<0.001
MS <sub>组内</sub>	0.001	21.114	7.673	1.553	13.555	6.687

注:与Sev组相比,\* $P < 0.05$ ;与Sev + inhibitor - NC组相比,\*\* $P < 0.05$ 。

Note: Compared with those in the Sev group, \* $P < 0.05$ ; Compared with those in the Sev + inhibitor - NC group, \*\* $P < 0.05$ .

表6 各组HT22细胞活力、神经毒性、氧化损伤程度与炎症反应比较( $\bar{X} \pm s, n = 3$ )

Tab. 6 Comparison of HT22 cell viability, neurotoxicity, degree of oxidative damage, and inflammatory response in each group ( $\bar{X} \pm s, n = 3$ )

组别	miR - 204 - 5p	细胞活力(%)	LDH(U/L)	MDA(nmol/mg)	IL - 6(pg/mL)	TNF - α(pg/mL)
Dex + Sev组	1.00 ± 0.00	87.96 ± 6.74	11.34 ± 1.13	5.32 ± 0.86	30.25 ± 5.03	12.51 ± 1.84
Dex + Sev + mimic - NC组	1.02 ± 0.02	87.33 ± 5.84	11.58 ± 0.75	5.44 ± 0.32	30.68 ± 2.58	12.29 ± 1.01
Dex + Sev + miR - 204 - 5p mimic组	2.57 ± 0.15**	46.82 ± 4.36**	25.76 ± 1.39**	7.25 ± 0.39**	69.73 ± 6.17**	35.37 ± 2.36**
F组	318.852	50.749	162.694	10.586	66.056	158.689
P组	<0.001	<0.001	<0.001	0.011	<0.001	<0.001
MS <sub>组内</sub>	0.008	32.848	1.257	0.331	23.342	3.325

注:与Dex + Sev组相比,\* $P < 0.05$ ;与Dex + Sev + mimic - NC组相比,\*\* $P < 0.05$ 。

Note: Compared with those in the Dex + Sev group, \* $P < 0.05$ ; Compared with those in the Dex + Sev + mimic - NC group, \*\* $P < 0.05$ .

miR - 204 - 5p 表达水平、HT22 细胞活力及 LDH, MDA, IL - 6, TNF - α 含量均无显著差异( $P > 0.05$ );与 Dex + Sev + mimic - NC 组相比, Dex + Sev + miR - 204 - 5p mimic 组的 miR - 204 - 5p 表达水平显著升高( $P < 0.05$ ), 细胞活力显著降低( $P < 0.05$ ), 且 LDH, MDA, IL - 6, TNF - α 含量均显著升高( $P < 0.05$ )。详见表6。

#### 2.5 miR - 204 - 5p 靶向调控 HT22 细胞中 BDNF 的作用

通过 TargetScan 数据库分析显示, BDNF mRNA 的 3'UTR 中有与 miR - 204 - 5p 结合的互补配对应答区域(见图3)。双荧光素酶报告基因实验结果显示, 仅 miR - 204 - 5p mimic 组的 BDNF - WT 细胞的荧光素酶活性显著降低( $P < 0.05$ ), miR - 204 - 5p mimic 组的 BDNF - MUT 细胞、mimic - NC 组的 BDNF - WT 细胞和 BDNF - MUT 细胞的荧光素酶活性均无显著变化( $P > 0.05$ ), 证实了 miR - 204 - 5p 与 BDNF 的结合关系。详见表7。RT - qPCR 法和 Western blot 法分析结果显示, 与 mimic - NC 组相比, miR - 204 - 5p mimic 组的 BDNF mRNA 和蛋白表达水平均显著下降( $P < 0.05$ ); 与 inhibitor - NC 组相比, miR - 204 - 5p inhibitor 组的 BDNF mRNA 和蛋白表达水平均显著上升( $P < 0.05$ ); 与 miR - 204 - 5p inhibitor + si - NC 组相比, miR - 204 - 5p inhibitor + si - BDNF 组的 BDNF mRNA 和蛋白表达水平均显著下降( $P < 0.05$ )。详见图4和表8, 表明 miR - 204 - 5p 能靶

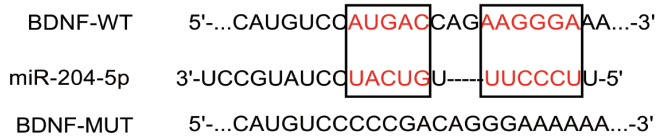


图3 TargetScan数据库分析miR-204-5p与BDNF的结合位点  
Fig. 3 Binding sites of miR-204-5p to BDNF in the TargetScan database

表7 各组HT22细胞中相对荧光素酶活性比较( $\bar{X} \pm s, n = 3$ )  
Tab. 7 Comparison of relative luciferase activity in HT22 cells in each group ( $\bar{X} \pm s, n = 3$ )

组别	BDNF-WT	BDNF-MUT	t值	P值
mimic-NC组	1.01 ± 0.01	1.02 ± 0.11	0.157	0.883
miR-204-5p mimic组	0.36 ± 0.04	1.01 ± 0.13	8.277	0.001
t值	27.305	0.102		
P值	< 0.001	0.924		

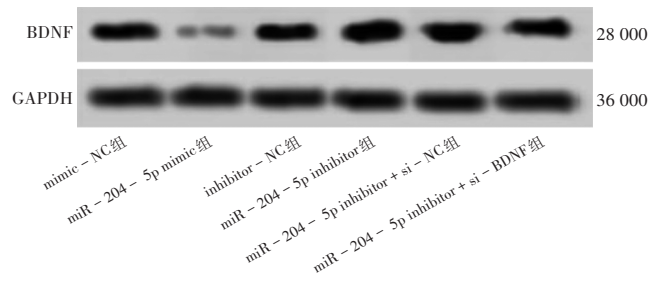


图4 免疫印迹法分析各组HT22细胞中BDNF蛋白表达水平  
Fig. 4 Comparison of BDNF protein expression levels in HT22 cells in each group detected by the Western blot

表9 各组HT22细胞活力、神经毒性、氧化损伤程度与炎症反应比较( $\bar{X} \pm s, n = 3$ )

Tab. 9 Comparison of HT22 cell viability, neurotoxicity, degree of oxidative damage, and inflammatory response in each group ( $\bar{X} \pm s, n = 3$ )

组别	BDNF mRNA	BDNF蛋白	p-TrkB/TrkB	细胞活力(%)	LDH(U/L)	MDA(nmol/mg)	IL-6(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)
Dex + Sev组	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	0.94 ± 0.13	87.96 ± 6.74	11.34 ± 1.13	5.32 ± 0.86	30.25 ± 5.03	12.51 ± 1.84
Dex + Sev + si-NC组	1.02 ± 0.13	1.02 ± 0.11	0.96 ± 0.12	88.08 ± 8.26	11.49 ± 1.06	5.56 ± 0.71	31.02 ± 4.25	12.71 ± 2.03
Dex + Sev + si-BDNF组	0.33 ± 0.04 <sup>#</sup>	0.14 ± 0.02 <sup>#</sup>	0.12 ± 0.02 <sup>#</sup>	41.62 ± 5.33 <sup>#</sup>	30.73 ± 3.28 <sup>#</sup>	8.75 ± 1.25 <sup>#</sup>	76.84 ± 7.34 <sup>#</sup>	29.67 ± 4.85 <sup>#</sup>
F值	75.032	181.728	65.224	45.465	85.057	11.759	65.879	28.142
P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.008	< 0.001	0.001
MS <sub>组内</sub>	0.006	0.004	0.011	47.355	4.386	0.935	32.413	10.343

注:与Dex + Sev组相比,<sup>#</sup>P < 0.05;与Dex + Sev + si-NC组相比,<sup>#</sup>P < 0.05。

Note: Compared with those in the Dex + Sev group, <sup>#</sup>P < 0.05; Compared with those in the Dex + Sev + si-NC group, <sup>#</sup>P < 0.05.

向调控HT22细胞中BDNF的表达。

## 2.6 BDNF沉默逆转Dex对Sev诱导的神经毒性的保护作用

与Dex + Sev组相比, Dex + Sev + si-NC组的BDNF mRNA和蛋白表达水平、p-TrkB/TrkB水平、HT22细胞活力,以及LDH,MDA,IL-6,TNF-α含量均无显著差异(P > 0.05);与Dex + Sev + si-NC组相比,Dex + Sev + si-BDNF组的BDNF mRNA和蛋白表达水平、p-TrkB/TrkB水平、HT22细胞活力均显著下

表8 miR-204-5p靶向调控各组HT22细胞中BDNF的蛋白表达水平比较( $\bar{X} \pm s, n = 3$ )

Tab. 8 Comparison of BDNF expression levels in HT22 cells targeted by miR-204-5p ( $\bar{X} \pm s, n = 3$ )

组别	BDNF mRNA	t值	P值	BDNF蛋白	t值	P值
mimic-NC组	1.00 ± 0.00	63.220	< 0.001	1.00 ± 0.00	45.033	< 0.001
miR-204-5p mimic组	0.27 ± 0.02			0.22 ± 0.03		
inhibitor-NC组	1.01 ± 0.04	24.705	< 0.001	0.99 ± 0.06	9.893	0.001
miR-204-5p inhibitor组	3.64 ± 0.18			1.86 ± 0.14		
miR-204-5p inhibitor + si-NC组	3.63 ± 0.16	23.123	< 0.001	1.84 ± 0.15	9.883	0.001
miR-204-5p inhibitor + si-BDNF组	0.96 ± 0.12			0.87 ± 0.08		

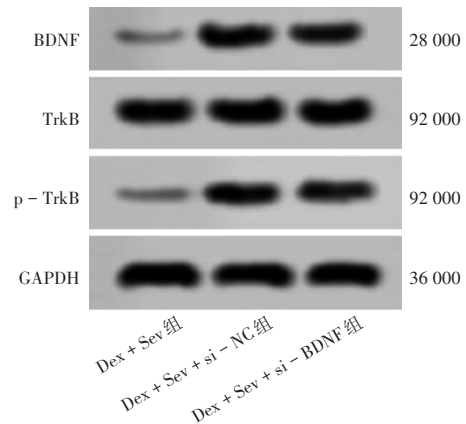


图5 免疫印迹法分析各组HT22细胞中BDNF/TrkB通路相关蛋白表达水平

Fig. 5 Expression levels of BDNF/TrkB pathway-related proteins in HT22 cells in each group detected by the Western blot

降(P < 0.05),而LDH,MDA,IL-6,TNF-α含量均显著上升(P < 0.05)。详见图5和表9。

## 3 讨论

与其他麻醉剂相比,Sev因具有低血气溶解度、快速起效等优点而受到广泛关注。越来越多的研究表明,暴露于Sev可能会诱发神经毒性<sup>[13-14]</sup>,这种细胞毒性已在多项研究中得到证实。在动物实验研究中,反复或长期暴露于Sev对发育中的大脑具有神经毒性。用Sev对小鼠进行麻醉,会诱导后代的社会互动缺陷<sup>[15]</sup>;婴儿

期暴露于Sev麻醉的猴子在青春期增加了与焦虑相关的行为<sup>[16]</sup>,且在猴子婴儿期的早期重复Sev麻醉可导致焦虑表型,这种表型会随时间的推移而持续存在<sup>[17]</sup>。一项对13 433名儿童的46项神经发育结果的比较显示,多次暴露于Sev与运动功能低下、手部灵活性较差、社交评分较低的风险增加有关<sup>[18]</sup>。HT22细胞是一种小鼠海马神经元,广泛用于分析与神经毒性相关的体外神经元模型<sup>[19]</sup>。本研究中发现,Sev能抑制HT22细胞生长,并增加LDH释放,证实Sev会对HT22海马神经元细胞产生毒性,与既往研究<sup>[11]</sup>一致。氧化应激和神经炎症是与中枢神经系统细胞毒性效应相关的最常见事件,通过对氧化应激损伤标志物MDA和炎症因子(IL-6和TNF- $\alpha$ )水平的检测结果表明,Sev可通过引起氧化损伤和神经炎症介导HT22细胞毒性。有研究证实,Dex可减轻麻醉剂引起的神经毒性。Dex通过细胞外调节蛋白激酶1/2-环磷腺苷效应元件结合蛋白-BDNF(ERK1/2-CREB-BDNF)通路预防丙泊酚诱导的原代海马神经元神经毒性<sup>[20]</sup>,可通过调节核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)通路防止地氟醚触发的运动神经元死亡<sup>[21]</sup>,通过沉寂信息调节因子1(SIRT1)抑制介导的转录因子叉头盒蛋白O3a(FOXO3a)激活来减弱利多卡因介导的神经毒性<sup>[22]</sup>,通过减弱异丙酚诱导的新生大鼠海马体神经凋亡<sup>[23]</sup>和调节谷氨酸在异氟醚诱导的神经元损伤中发挥保护作用<sup>[24]</sup>,还能通过 $\alpha_2$ 肾上腺素受体减弱Sev诱导的神经认知障碍<sup>[25]</sup>,也可减轻Sev引起的小鼠神经元凋亡、海马病理损伤、学习和记忆能力障碍<sup>[26]</sup>。本研究结果也显示,Dex能降低Sev处理的HT22细胞中的LDH,MDA,IL-6,TNF- $\alpha$ 含量,提示Dex能减轻HT22细胞中Sev引起的氧化损伤和炎症反应,从而缓解Sev诱导的神经毒性。

miRNA为内源性非编码小RNA,长度约为18~24个核苷酸。有研究表明,miRNA在各种神经系统疾病中起重要的调节作用,包括麻醉剂诱导的神经毒性<sup>[27]</sup>。miR-107的上调减轻了6-羟基多巴胺介导的神经毒性<sup>[28]</sup>,抑制miR-375可减轻氯胺酮引起的神经毒性<sup>[29]</sup>。miR-204-5p是一种参与复杂细胞过程的miRNA,已被发现在暴露于Sev的新生小鼠海马神经元中上调<sup>[30]</sup>,且参与介导Sev诱导的细胞毒性<sup>[7]</sup>,能通过调节胶质母细胞瘤细胞中的核因子-红细胞2相关因子2/抗氧化反应元件(Nrf2/ARE)抗氧化信号通路来增强替莫唑胺的耐药性<sup>[31]</sup>。miR-204-5p还可通过调节CoCl<sub>2</sub>诱导的氧化应激和炎症反应来抑制人脐静脉内皮细胞(HUVEC)的增殖<sup>[32]</sup>。本研究中也发现,Sev处理的HT22细胞中miR-204-5p的表达水平升高,且抑制

miR-204-5p的表达能在一定程度上消除Sev诱导的氧化损伤和炎症反应,证实miR-204-5p参与介导Sev诱导的神经毒性。除与Sev诱导的神经毒性有关外,miR-204-5p也被发现与Dex的神经保护机制有关。Dex预处理可通过抑制miR-204-5p的表达来减轻Sev引发的神经毒性和细胞凋亡<sup>[33]</sup>。本研究中也发现,Dex能降低Sev处理的HT22细胞中miR-204-5p的表达水平,而miR-204-5p过表达能逆转Dex对Sev处理的HT22细胞氧化损伤和炎症反应的改善作用,表明Dex可能通过下调miR-204-5p来减轻Sev诱导的神经炎症和氧化损伤。

miRNA可通过靶向靶基因的3'-UTR,在转录后水平上调节基因表达,miRNA/mRNA调节机制在麻醉剂引起的神经毒性中也有报道。miR-496过表达通过调节Rho相关卷曲激酶2(ROCK2)改善丙泊酚介导的神经毒性<sup>[34]</sup>,miR-137通过靶向赖氨酸特异性去甲基化酶1(LSD1)缓解麻醉剂刺激的背根神经节神经元的神经毒性<sup>[35]</sup>。本研究证实了BDNF是miR-204-5p的下游靶标,miR-204-5p可负调控HT22细胞中BDNF的表达。BDNF为中枢神经系统中分布最广泛的神经营养因子,是中枢神经系统中神经突生长、突触可塑性和功能性神经元连接选择的关键调节因子,影响海马体中的成体神经发生<sup>[36]</sup>。BDNF可刺激和促进神经细胞的生长和分化,防止神经元损伤和死亡<sup>[37]</sup>,可减少氧-葡萄糖剥夺/再氧合神经元的凋亡<sup>[38]</sup>,并促进新生儿缺氧缺血性脑病发生后的神经元存活<sup>[39]</sup>。BDNF的功能主要由细胞表面受体TrkB控制。通过TrkB受体,BDNF能刺激包括磷脂酰肌醇3-激酶/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(PI3K/Akt)在内的各种信号通路,从而在神经系统的发育和功能实现中发挥重要作用<sup>[40]</sup>。已有研究证实,靶向BDNF/TrkB通路有助于逆转神经元凋亡,减轻甲基苯丙胺<sup>[41]</sup>、丙泊酚<sup>[42]</sup>和Sev<sup>[43]</sup>诱导的神经毒性。miR-204-5p的上调导致小鼠海马神经元发生和认知障碍模型中BDNF水平的降低<sup>[44]</sup>,Dex可通过上调BDNF减轻丙泊酚诱导的海马神经元凋亡<sup>[20]</sup>。本研究中发现,BDNF和p-TrkB在Sev诱导的HT22细胞中的表达水平下降,而Dex处理显著升高了BDNF和p-TrkB的表达水平;此外,挽救实验结果表明,BDNF沉默可消除Dex对Sev诱导的HT22细胞神经毒性的保护作用。基于上述研究推测,Dex预处理可通过miR-204-5p上调BDNF来激活TrkB途径,从而调节神经元活力,预防Sev诱导的神经毒性。

综上所述,Sev通过降低细胞活力、增加LDH释放、促进氧化损伤和炎症反应来诱导神经毒性,而Dex能逆

转这些作用,且Dex对Sev诱导的神经毒性的保护是通过miR-204-5p/BDNF/TrkB轴来实现的。这些结果可能为Dex治疗Sev诱导的神经毒性提供一定理论依据。但本研究仍存在局限性:1)本研究未在动物模型中验证Dex处理的保护机制;2)miR-204-5p还有很多其他下游靶点,本研究中仅选择BDNF进行分析;3)Dex处理是否能调节Sev诱导的神经毒性中的其他miRNA仍不清楚。未来仍需研究Dex在Sev诱导的神经毒性中更多潜在的miRNA机制,选择miR-204-5p的其他下游靶点进行分析,并在动物模型中验证Dex的潜在保护机制。

### 参考文献

- [1] 樊理星,朱易豪,朱涛. 丙泊酚和七氟醚对乳腺癌手术后生存率和复发率影响的Meta分析[J]. 临床麻醉学杂志, 2022,38(11):1183-1188.
- [2] 刘敏,马逸飞,游志坚,等. 七氟醚对围手术期认知功能影响机制的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2023,44(10):1070-1075.
- [3] WANG D, FANG B, WANG Z, et al. Sevoflurane pretreatment regulates abnormal expression of MicroRNAs associated with spinal cord ischemia / reperfusion injury in rats [J]. Ann Transl Med, 2021,9(9):752-752.
- [4] 张静,李瑜. 微RNA参与七氟醚减轻心肌缺血/再灌注损伤的作用机制研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2022,43(4):441-445.
- [5] BAHMAD HF, DARWISH B, DARGHAM KB, et al. Role of MicroRNAs in Anesthesia - Induced Neurotoxicity in Animal Models and Neuronal Cultures: a Systematic Review [J]. Neurotox Res, 2020,37(3):479-490.
- [6] LAN T, LI Y, FAN C, et al. MicroRNA - 204 - 5p reduction in rat hippocampus contributes to stress - induced pathology via targeting RGS12 signaling pathway [J]. J Neuroinflammation, 2021,18(1):243.
- [7] LIU H, WANG J, YAN R, et al. MicroRNA - 204 - 5p mediates sevoflurane - induced cytotoxicity in HT22 cells by targeting brain - derived neurotrophic factor [J]. Histol Histopathol, 2020,35(11):1353-1361.
- [8] 肖婷,张水兵,裴冬杰,等. 右美托咪定对单肺通气患儿炎症反应和氧化应激的影响[J]. 儿科药学杂志, 2023, 29(1):30-34.
- [9] SUO L, WANG M. Dexmedetomidine alleviates sevoflurane - induced neurotoxicity via mitophagy signaling [J]. Mol Biol Rep, 2020,47(10):7893-7901.
- [10] BO LJ, YU PX, ZHANG FZ, et al. Dexmedetomidine mitigates sevoflurane - induced cell cycle arrest in hippocampus [J]. J Anesth, 2018,32(5):717-724.
- [11] WEI X, XU S, CHEN L. LncRNA Neat1 / miR - 298 - 5p / Srpk1 Contributes to Sevoflurane - Induced Neurotoxicity [J]. Neurochem Res, 2021,46(12):3356-3364.
- [12] ZHANG W, AUGUSTE A, LIAO X, et al. A Novel B7 - H6 - Targeted IgG - Like T Cell - Engaging Antibody for the Treatment of Gastrointestinal Tumors [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(23):5190-5201.
- [13] FONG TG, DAVIS D, GROWDON ME, et al. The interface between delirium and dementia in elderly adults [J]. Lancet Neurol, 2015,14(8):823-832.
- [14] JIANG Y, WANG Y, SUN Y, et al. Long non - coding RNA Peg13 attenuates the sevoflurane toxicity against neural stem cells by sponging microRNA - 128 - 3p to preserve Sox13 expression [J]. PLoS One, 2020,15(12):e0243644.
- [15] CHEN Q, CHU W, SHENG R, et al. Maternal anesthesia with sevoflurane during the mid - gestation induces social interaction deficits in offspring C57BL / 6 mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021,553(7):65-71.
- [16] RAPER J, ALVARADO MC, MURPHY KL, et al. Multiple Anesthetic Exposure in Infant Monkeys Alters Emotional Reactivity to an Acute Stressor [J]. Anesthesiology, 2015,123(5):1084-1092.
- [17] RAPER J, DE BIASIO JC, MURPHY KL, et al. Persistent alteration in behavioural reactivity to a mild social stressor in rhesus monkeys repeatedly exposed to sevoflurane in infancy [J]. Br J Anaesth, 2018,120(4):761-767.
- [18] WALKDEN GJ, GILL H, DAVIES NM, et al. Early Childhood General Anesthesia and Neurodevelopmental Outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children Birth Cohort [J]. Anesthesiology, 2020,133(5):1007-1020.
- [19] GUAN F, ZHOU X, LI P, et al. MG53 attenuates lipopolysaccharide - induced neurotoxicity and neuroinflammation via inhibiting TLR4 / NF -  $\kappa$ B pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2019,95(5):109684.
- [20] TU Y, LIANG Y, XIAO Y, et al. Dexmedetomidine attenuates the neurotoxicity of propofol toward primary hippocampal neurons *in vitro* via Erk1 / 2 / CREB / BDNF signaling pathways [J]. Drug Des Devel Ther, 2019,13(7):695-706.
- [21] LIU W, ZHOU X, WANG Y, et al. Dexmedetomidine prevents desflurane - induced motor neuron death through NF - KappaB pathway [J]. Cell Biochem Funct, 2020,38(1):21-27.
- [22] ZHENG LN, GUO FQ, LI ZS, et al. Dexmedetomidine protects against lidocaine - induced neurotoxicity through SIRT1 downregulation - mediated activation of FOXO3a [J]. Hum Exp Toxicol, 2020,39(9):1213-1223.
- [23] LV J, WEI Y, CHEN Y, et al. Dexmedetomidine attenuates propofol - induce neuroapoptosis partly via the activation of the PI3k / Akt / GSK3 $\beta$  pathway in the hippocampus of neonatal

- tal rats[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2017, 52(9):121 – 128.
- [24] WANG X, SHAN Y, TANG Z, et al. Neuroprotective effects of dexmedetomidine against isoflurane – induced neuronal injury via glutamate regulation in neonatal rats [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 13(5):153 – 160.
- [25] ZHANG Y, LI M, CUI E, et al. Dexmedetomidine attenuates sevoflurane-induced neurocognitive impairment through  $\alpha_2$  – adrenoceptors[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1):38.
- [26] XU S, GAO R, CHEN L. Dexmedetomidine regulates sevoflurane – induced neurotoxicity through the miR – 330 – 3p / ULK1 axis [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35 (12) : e22919.
- [27] PAN K, CHEN S, WANG Y, et al. MicroRNA – 23b attenuates tau pathology and inhibits oxidative stress by targeting Gnt – III in Alzheimer’s disease[J]. *Neuropharmacology*, 2021, 196(1) : 108671.
- [28] SUN L, ZHANG T, XIU W, et al. MiR – 107 overexpression attenuates neurotoxicity induced by 6 – hydroxydopamine both *in vitro* and *in vivo* [J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 315 (5) : 108908.
- [29] ZHAO X, SHU F, WANG X, et al. Inhibition of microRNA – 375 ameliorated ketamine – induced neurotoxicity in human embryonic stem cell derived neurons [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 844(7):56 – 64.
- [30] WANG L, ZHANG H, XIE C. Down – regulation of miR – 204 – 5p ameliorates sevoflurane – induced brain injury in neonatal rats through targeting VCAM1 [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2023, 33(4):307 – 315.
- [31] ZHOU L, MA J. MIR99AHG / miR – 204 – 5p / TXNIP / Nrf2 / ARE Signaling Pathway Decreases Glioblastoma Temozolomide Sensitivity[J]. *Neurotox Res*, 2022, 40(5):1152 – 1162.
- [32] CHEN J, ZHANG K, YANG Y, et al. MiR – 204 – 5p regulates HUVEC cell inflammation and apoptosis by targeting P4HB[J]. *Cell Mol Biol (Noisy – le – Grand)*, 2023, 69(9) : 207 – 212.
- [33] WANG R, LIU P, LI F, et al. Neuroprotective Effect of Dexmedetomidine Pretreatment on Sevoflurane – Initiated Neurotoxicity via the Mir – 204 – 5p / SOX4 Axis[J]. *Protein Pept Lett*, 2023, 30(7):608 – 618.
- [34] MAO Z, WANG W, GONG H, et al. Upregulation of miR – 496 Rescues Propofol – induced Neurotoxicity by Targeting Rho Associated Coiled – coil Containing Protein Kinase 2 (ROCK2) in Prefrontal Cortical Neurons [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2020, 17(2):188 – 195.
- [35] CHEN L, WANG X, HUANG W, et al. MicroRNA – 137 and its downstream target LSD1 inversely regulate anesthetics – induced neurotoxicity in dorsal root ganglion neurons [J]. *Brain Res Bull*, 2017, 135(7):1 – 7.
- [36] COLUCCI – D’AMATO L, SPERANZA L, VOLPICELLI F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20):7777.
- [37] 周 沾, 覃银莹, 戴伟忻, 等. ERK1 / 2 / CREB / BDNF 信号通路在右美托咪定抑制丙泊酚致胎鼠离体海马神经元凋亡中的作用[J]. *中华麻醉学杂志*, 2021, 41(3):295 – 299.
- [38] GAIDIN SG, TUROVSKAYA MV, GAVRISH MS, et al. The selective BDNF overexpression in neurons protects neuroglial networks against OGD and glutamate – induced excitotoxicity[J]. *Int J Neurosci*, 2020, 130(4):363 – 383.
- [39] XUE LL, DU RL, HU Y, et al. BDNF promotes neuronal survival after neonatal hypoxic – ischemic encephalopathy by up – regulating Stx1b and suppressing VDAC1 [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 174(8):131 – 140.
- [40] HANG PZ, GE FQ, LI PF, et al. The regulatory role of the BDNF / TrkB pathway in organ and tissue fibrosis [J]. *Histol Histopathol*, 2021, 36(11):1133 – 1143.
- [41] LIU L, LIU M, ZHAO W, et al. Tetrahydropalmatine Regulates BDNF through TrkB / CAM Interaction to Alleviate the Neurotoxicity Induced by Methamphetamine [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(18):3373 – 3386.
- [42] YANG Y, YI J, PAN M, et al. Edaravone alleviated propofol – induced neural injury in developing rats by BDNF / TrkB pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(11):4974 – 4987.
- [43] YIN C, ZHANG Q, ZHAO J, et al. Necrostatin – 1 Against Sevoflurane – Induced Cognitive Dysfunction Involves Activation of BDNF / TrkB Pathway and Inhibition of Necroptosis in Aged Rats [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(4):1060 – 1072.
- [44] NGUYEN HD. Resveratrol, Endocrine Disrupting Chemicals, Neurodegenerative Diseases and Depression: Genes, Transcription Factors, microRNAs, and Sponges Involved [J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(2):604 – 624.

(收稿日期:2023 – 12 – 26;修回日期:2024 – 10 – 20)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号:78 – 130,各地邮局均可订阅;补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真:(023) 86592565  
网上投稿:<http://www.zhongguoyaoye023.com>或中国药业在线投稿系统