

基于肝星状细胞HIF-1信号转导通路 探讨右美托咪定对腹腔镜胆囊切除术 患者炎症反应的作用

俞春芳¹, 郑洋², 赵铁建², 黄太满¹ (1.马鞍山十七冶医院 麻醉科, 安徽 马鞍山 243000; 2.广西中医药大学, 广西 南宁 530222)

摘要: **目的** 探究右美托咪定对肝胆系统疾病炎症反应的作用, 阐明其抗炎的分子机制。 **方法** 选择马鞍山十七冶医院70例择期在腹腔镜下行胆囊切除术患者并采用随机数字表法将其分为实验组和对照组, 每组35例, 实验组给予右美托咪定干预, 对照组给予等量氯化钠注射液, 两组均使用丙泊酚和舒芬太尼进行麻醉诱导及维持。采集血样进行炎症因子的检测, 采用视觉模拟评分法对疼痛情况进行评分。网络药理学对右美托咪定防治炎症反应作用靶点进行富集分析, 筛选其抗炎的分子机制, 使用肝星状细胞进行分子生物学验证。 **结果** 实验组术后炎症因子IL-6、IL-8和TNF- α 的表达均低于对照组; IL-10表达显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 实验组在术后视觉模拟评分显著低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 网络药理学分析发现右美托咪定防治炎症反应重要靶点21个, 并且显著富集在HIF-1信号通路上, 分子生物学检测发现右美托咪定处理后的肝星状细胞HIF-1 α 、VEGF、eNOS、NO表达显著下降 ($P < 0.05$)。 **结论** 右美托咪定提高麻醉镇痛效果, 可能与其调控肝星状细胞HIF-1通路抑制炎症反应有关, 也进一步表明了肝胆系统疾病具有共同的病理生理学机制。 **关键词:** 右美托咪定; 炎症反应; 缺氧诱导因子1 α ; 血管内皮生长因子; 一氧化氮合成酶; 一氧化氮

To explore the effect of dexmedetomidine on the inflammatory response of patients undergoing laparoscopic cholecystectomy based on the HIF-1 signaling pathway of hepatic stellate cells

Yu Chunfang¹, Zheng Yang², Zhao Tiejian², Huang Taiman¹ (1.Department of Anesthesiology, Ma'an Shan Seventeenth Metallurgical Hospital, Ma'an Shan 243000; 2.Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530222)

Abstract: Objective To investigate the effect of dexmedetomidine on the inflammatory response in hepatobiliary system diseases and to elucidate its molecular mechanism of anti-inflammation. **Methods** Seventy patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy in Ma'an Shan Seventeenth Metallurgical Hospital were selected and divided into experimental and control groups using the random number table method, with 35 patients in each group. The experimental group were given dexmedetomidine intervention and the control group were given equal amount of sodium chloride injection, and both groups used propofol and sufentanil for induction and maintenance of anesthesia. Blood samples were collected for the detection of inflammatory factors, and the pain situation was scored using visual analog scoring method. Network pharmacology was used to enrich the targets of dexmedetomidine's

action against inflammatory response, screen its molecular mechanism of anti-inflammation, and perform molecular biological validation using hepatic stellate cells. **Results** The expression of postoperative inflammatory factors IL-6, IL-8 and TNF- α of the experimental group were lower than those of the control group; IL-10 expression was significantly higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and the visual simulation score of the experimental group was significantly lower than that of the control group after surgery, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Network pharmacology analysis found 21 important targets of dexmedetomidine against inflammatory response, and they were significantly enriched in the HIF-1 signaling pathway, and the molecular biology assay found that the expression of HIF-1 α , VEGF, eNOS and NO in hepatic stellate cells after dexmedetomidine treatment decreased significantly ($P < 0.05$). **Conclusions** Dexmedetomidine improves the analgesic effect of anesthesia, which may be related to its modulation of the hepatic stellate cell HIF-1 pathway to suppress inflammatory responses, and furtherly suggests that hepatobiliary system diseases share a common pathophysiological mechanism.

Key words: Dexmedetomidine; Inflammatory response; HIF-1 α ; VEGF; eNOS; NO

腹腔镜胆囊切除术(Laparoscopic cholecystectomy, LC)由于对患者身体创伤较小,并且在术后患者身体机能恢复较快等优势,已成为外科治疗治疗慢性胆囊疾病的常用方式^[1]。但由于手术中对患者的创伤以及麻醉相关操作均可引起炎症反应。所以采用有效的麻醉方法,对于降低LC不良反应的发生有重要的作用^[2]。胆囊结石是临床最常见的消化系统疾病之一,是胆囊切除的手术指征。胆囊结石机制目前仍不是十分清楚,研究发现胆汁酸代谢紊乱是慢性肝病发生重要病因^[3]。胆汁酸代谢紊乱是导致慢性肝病发生重要病因^[4],也进一步表明肝脏与胆囊无论在解剖位置、生理功能、病理改变具有密切的关系。

右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)作为一种肾上腺素能 α_2 受体激动剂,可以作用于神经元突触后膜的 α_2 受体,抑制疼痛信号传导,发挥镇静、镇痛的作用^[5]。DEX可以通过抑制前列腺素E₂的合成,从而具有抗炎的作用^[6],但是其具体的作用机制尚不清楚。DEX已在围术期镇静、院前急救中广泛应用,并取得一定的积极疗效^[7]。有研究表明,DEX可以抑制大鼠NF- κ B信号通路,抑制下游炎症因子的释放,减轻肝脏炎症反应,发挥保护肝脏的作用^[8]。肝星状细胞的活化是肝脏炎症反应被激活的重要上游信号^[9]。

本研究将DEX作为LC辅助麻醉药物,观察其对术后炎症反应及镇痛效果的作用,并且使用网络药理学和肝星状细胞验证阐明DEX抗炎的分子机制,希冀为DEX在肝胆系统疾病临床运用以及麻醉药物方案选择提供科学参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取2019年01月至2021年06月马鞍山市十七冶医院收治的70例择期胆囊切除患者。纳入标准:美国麻醉师协会(ASA)评分I~III级;术前未进行其他治疗;无颈内动脉狭窄;无糖尿病;无中枢神经系统疾病(脑出血、脑梗死、脑外伤等)及精神系统疾病史;无大型手术史(如心脏大血管手术或大器官移植手术);无严重的心脑血管、肝、肺、肾等脏器疾病;无沟通障碍者(如听力或视力严重受损患者);排除标准:长期服用止痛药物或皮质醇药物;心动过缓,高血压未控制;肝肾功能异常,患有内分泌代谢疾病或神经系统疾病;既往有酒精成瘾史。研究经过本院医学伦理委员会审理批准通过(NO.20191128-04),患者或家属签署知情同意书。按照随机数字表法将其分为对照组(35例)及实验组(35例)。

1.2 麻醉方法 在麻醉诱导开始前实验组给予右美托咪定(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:13111932,国药准字H20090248)以0.6 μ g/kg负荷量泵注15 min,手术开始后以0.4 μ g/kg持续泵入直至到手术结束,对照组给予等量的0.9%生理盐水,输注方法与实验组方法相同。两组麻醉的维持和诱导均应用靶控输注系统输注丙泊酚(江苏恩华药业股份有限公司,批号:20110826,国药准字H20123137)(血浆靶浓度4 mg/L)和舒芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,批号:13071842,国药准字H20054171)(效应室靶浓度0.3 μ g/L),脑电双频指数(BIS) < 70时,静脉注射罗库溴铵(华北制药股份有限公司,批号:1810042,国药

准H20103235) 0.9 mg/kg, BIS < 55时插入双腔气管导管,并用纤支管镜确定导管位置,连接麻醉机行机械通气。呼吸参数:潮气量6~8 ml/kg,频率为10~12 /min,呼吸比为1:1.5~2.0,吸入氧浓度(FiO₂):100%,维持呼气末二氧化碳分压35~45 mmHg。麻醉维持中进行BIS监测,将BIS维持在40~60,术中根据需要追加罗库溴铵。术后送患者进入恢复室,气管导管拔除后送回普通病房。

1.3 检测炎症因子以及镇痛效果的评价 在麻醉诱导前(T0)、手术结束后24 h(T1)、手术结束后48 h(T2)分别取静脉血5 ml,离心(5000 r/min, 15 min, 16cm)后留取血清,置于-70 °C低温冰箱保存,按照ELISA试剂盒(试剂盒购买于上海酶联生物科技有限公司)的操作步骤检测IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α浓度。

疼痛程度评分标准:患者术后T1、T2的疼痛程度采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评估。总10分,0分表示无痛;≤3分表示轻微疼痛;4~6分表示疼痛影响睡眠;7~10分表示疼痛难以忍受。并发症发生率:记录两组患者术后并发症发生率。

1.4 DEX作用靶点预测以及炎症靶点数据库的构建 借助Pubchem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取了DEX的结构数据文件(structure data file, SDF)结构,然后将其导入其上传PharmMapper数据库^[10](<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>)。基于反向药效团匹配法,选择药物的药效团模效团模型,设置最终产生300个蛋白构象,得到与化合物相关的靶点名称、基因名称、Uniprot ID等结果。使用Uniprot数据库(<https://www.uniprot.org/>),对化合物预测产生的靶点进行筛选与检查,只保留物种为“Homo sapiens”的靶点。炎症相关靶点是借助OMIM(<http://omim.org/>)、GeneCards(<http://www.genecard.org/>)数据库用“Inflammation”作为关键词检索获取,筛选并且删除重复靶点基因,构建炎症相关靶点数据库。

1.5 网络构建和关键靶点的生物信息学分析 使用Cytoscape3.6.0和蛋白互作数据库对DEX作用靶点相互作用关系进行可视化处理,然后使用基因本体论(GO)注释数据库网站(<http://www.geneontology.org>),京都基因与基因组百科全书(KEGG)路径富集分析(<http://www.genome.jp/kegg/>)对这些靶点进行可视化和生物信息学分析。

1.6 肝星状细胞分组以及药物处理 人肝星状细胞(LX2)(购买于上海凡堃生物科技有限公司),

LX2细胞用含有10%FBS的DMEM完全培养基在37 °C、5% CO₂、完全饱和湿度培养箱条件下常规培养。将LX2细胞分为实验组和对照组,TGF-β1(10 ng/ml)处理细胞24 h,而后用DEX(10 μmol/L)处理实验组24 h和48 h后分别取样进行分子生物学验证。

1.7 PCR检测HIF-1α、VEGF、eNOS mRNA的表达 利用Trizol试剂提取各组细胞总的RNA,借助primer5.0软件,由武汉巴菲尔生物科技公司合成引物,引物序列:HIF-1α上游引物,5'-TACTGCAGCAACCAGGTGAC-3',下游引物,5'-ACAGAAACGAAACCCACAG-3'(241 bp);VEGF上游引物,5'-TCTTCCAGGAGTACCCCGAC-3',下游引物,5'-AGGGCTTCATCGTTACAGCA-3'(131 bp);eNOS上游引物,5'-CCGGCTGCCACCTGATCCTA-3'下游引物,5'-AACATGTGTCCTTGCTCGAGGCA-3'(94 bp);β-actin上游引物,5'-GCAGGAGTACGATGAGTCCG-3',下游引物,5'-CCTGACAATGACTCGACGCA-3'(110 bp)。按照逆转录试剂盒,合成cDNA,反应体系:95 °C 1 min;95 °C 10 s,60 °C 30 s,40个循环,以β-actin作为内参对照,取PCR产物进行凝胶成像分析,每个样本的相对mRNA表达水平 = $2^{-\Delta\Delta Ct}$, ΔCt = 目的基因Ct值-β-actin Ct值,每组进行6次重复。

1.8 免疫印迹法检测HIF-1α、VEGF、eNOS蛋白的表达 提取各组细胞总蛋白,采用BCA法测定各组细胞蛋白浓度,然后进行SDS-PAGE凝胶电泳,然后将蛋白转膜,5%脱脂奶粉封闭2 h,用PBST洗膜3次,每次10 min。然后加入HIF-1α(1:1000)(ab179483)、VEGF(1:1000)(ab32152)、eNOS(1:500)(ab252439)的一抗(抗体购买于Abcam公司),4 °C孵育过夜,加入HRP标记二抗(1:10000),室温孵育1h,PBST洗膜3次,每次10 min。用ECL显色系统显影,凝胶成像系统采集图片,并分析多条带的灰度值,以目的蛋白条带灰度值与内参蛋白的条带灰度值的比值表示蛋白相对表达水平。

1.9 免疫荧光探针检测NO 将细胞以 2×10^5 个/孔,接入12孔板爬片,37 °C培养过夜;去除细胞培养液,加入1mL稀释好的DAF-FM DA,37 °C细胞培养箱内孵育20分钟;将爬好细胞的玻片浸入4%的多聚甲醛(pH 7.4)溶液中室温固定25 min,滴加DAPI避光孵育5 min,对标本进行染核,PBST 5 min × 4次洗去多余的DAPI;用吸水纸吸干爬片上的液体,用含荧光淬灭剂的封片液封片,然后在荧光显微镜下观

察采集图像。荧光显微镜下爬片上的细胞NO呈绿色荧光,细胞核呈蓝色荧光。

1.10 统计学分析 使用SPSS 22.0软件对数据进行处理, HIF-1 α 、VEGF、eNOS、NO、VAS以及炎症因子等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 方差齐时多组间比较采用单因素方差分析, 进一步组内比较用LSD- t 检验, 性别、原发疾病以及不良反应为计数资料用Pearson卡方检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况 两组患者基线情况见表1, 差异无显著意义($P > 0.05$), 具有可比性。

2.2 两组患者不同时刻炎症因子表达 T0时, 两组患者血清IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 表达水平无统计学差异($P > 0.05$); 在T1、T2时实验组IL-6、IL-8、TNF- α 表达水平低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 在T1、T2时实验组IL-10表达水平高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 详见图1。

2.3 VAS和不良反应发生 实验组患者术后24h和48h的VAS评分均显著低于对照组($P < 0.05$), 表明使用DEX后麻醉的镇痛效果更好, 详见图2。实验组患者出现恶心、呕吐1例, 呼吸抑制1例, 头晕2例, 并发症发生率为11.42%; 对照组患者出现恶

表1 实验组和对照组患者一般情况

指标	对照组	实验组	t/χ^2 (Pearson)	P 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	56.38 \pm 4.78	58.54 \pm 5.32	0.519	0.631
性别 (例)				
男	21	18	4.000	0.261
女	14	17		
体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)	65.23 \pm 9.78	63.75 \pm 10.12	0.239	0.823
手术时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	54.37 \pm 17.53	57.27 \pm 13.29	0.241	0.821
麻醉时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	72.59 \pm 25.17	75.93 \pm 18.83	0.133	0.901
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg.m ⁻²)	21.73 \pm 2.17	20.15 \pm 2.84	0.686	0.530
原发疾病 (例)				
胆囊结石伴急性胆囊炎	12	14	0.110	0.947
胆囊结石伴慢性胆囊炎	13	11		
胆囊结石伴胆囊炎	10	10		

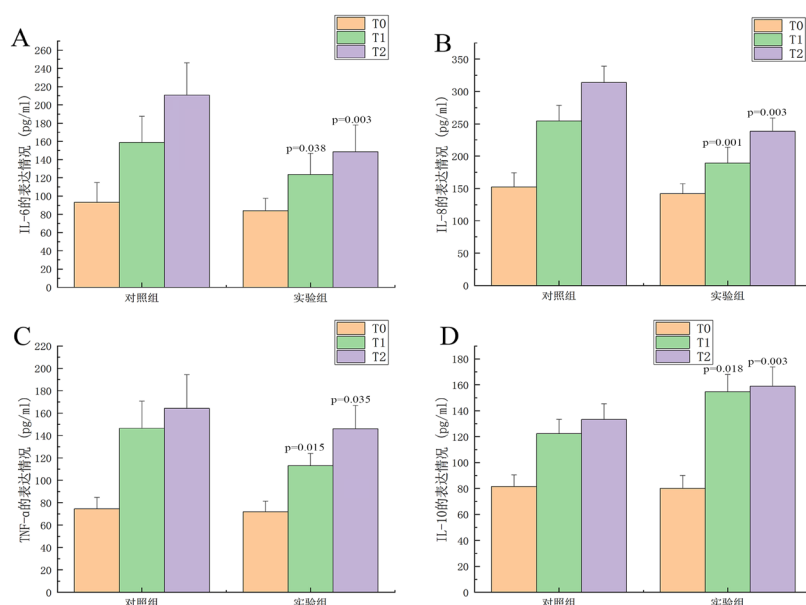


图1 实验组和对照组患者炎症因子表达

注: A: IL-6 表达; B: IL-8 表达; C: TNF- α 表达; D: IL-10 表达 (图中 P 值均表示与相应时间点对照组比较)。

心、呕吐3例,呼吸抑制3例,头晕3例,嗜睡1例,并发症发生率为28.57%,观察组患者术后并发症发生率显著低于对照组 $[\chi^2(\text{pearson}) = 8.741, P < 0.05]$ 。

2.4 DEX防治炎症反应重要靶点的功能富集分析 通过PharmMapper数据库我们得到了183个DEX作用靶点,借助OMIM、Genecards数据库得到了377个炎症相关靶点,将两者进行交互处理,得到21个DEX防治炎症的重要靶点,详细见图3A。将这21个关键靶点进行了途径功能富集分析发现,其主要富集在IL-17、TNF、HIF-1等20条信号通路上,我们选择了HIF-1信号通路作为验证DEX抗炎作用机制的路径,详细见图3B。在基因功能富集分析中发现重要靶点与细胞增殖、生物过程的负调控、免疫系统的调

节等生物过程关系密切,这些靶点主要位于胞外区和细胞器等部位,重要靶点还具有抗氧化活性等分子功能,详见图3C。

2.5 DEX抑制HIF-1 α 、VEGF和eNOS的表达 实验组24h和48h的HIF-1 α 、VEGF和eNOS mRNA表达均显著低于对照组($P < 0.05$),表明在基因水平使用DEX后可以抑制HIF-1信号通路的活动,详见图4A。

实验组24h和48h的HIF-1 α 、VEGF和eNOS蛋白表达均显著低于对照组($P < 0.05$),表明在蛋白水平使用DEX后可以抑制HIF-1信号通路的活动,详见图4B。

2.6 DEX抑制NO的表达 实验组24h和48h的NO表达均显著低于对照组($P < 0.05$),表明使用DEX后抑制了HIF-1信号通路下游NO的表达,详见图5。

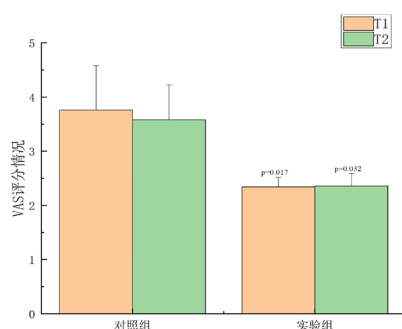


图2 实验组和对照组患者术后VAS评分

注:图中P值均表示与相应时间点对照组比较。

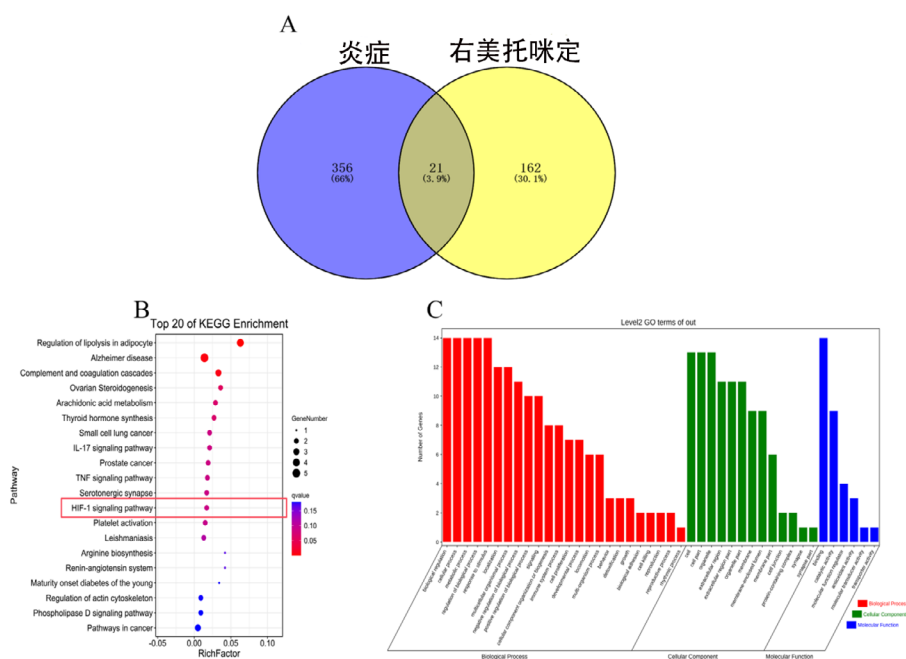


图3 DEX防治炎症反应重要靶点富集分析

注: A: DEX作用靶点与炎症相关靶点的交互; B: 重要靶点的途径富集分析; C: 重要靶点的功能富集分析。

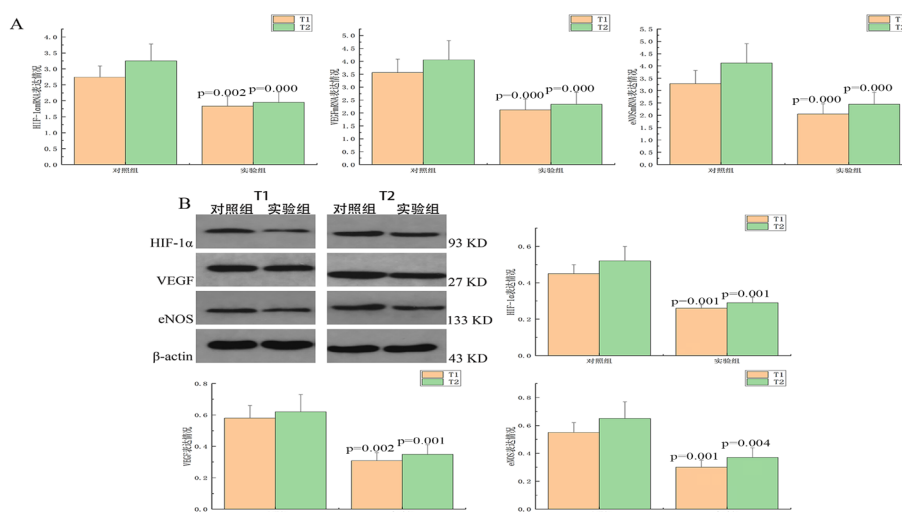


图4 实验组和对照组患者 HIF-1α、VEGF 和 eNOS 表达

注: A: HIF-1α、VEGF 和 eNOS mRNA 表达; B: HIF-1α、VEGF 和 eNOS 蛋白表达; (图中 P 值均表示与相应时间点对照组比较)。

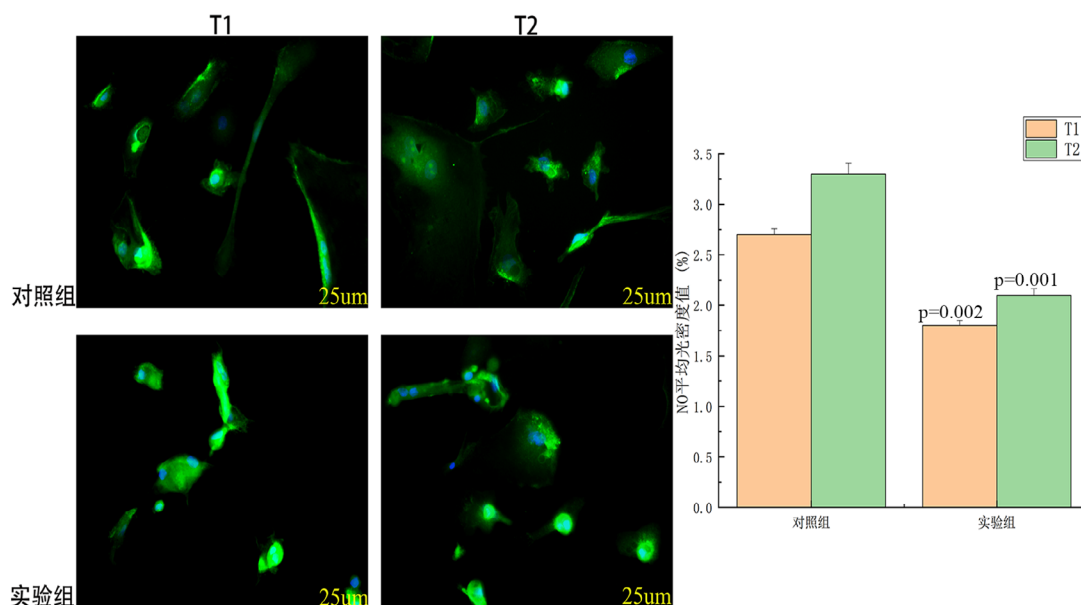


图5 实验组和对照组患者 NO 表达

注: bar=25 μm; 图中 P 值均表示与相应时间点对照组比较。

3 讨论

腹腔镜胆囊切除术由于多种因素患者术后仍会感到疼痛, 因此易导致患者全身应激和炎症反应的发生, 不利于术后恢复, 故积极有效的镇痛对减少患者应激和炎症反应的发生至关重要^[11-12]。DEX是高选择性的α₂肾上腺素受体激动剂, 起效快, 作用时间短, 具有镇静、镇痛、抗焦虑、抑制交感神经活性及稳定血流动力学等特点, 并且对呼吸系统抑制作用较弱。DEX可通过激动中枢神经系统突触前膜α₂受体从而抑制去甲肾上腺素的释放, 导致突触后膜兴奋性下降, 从而抑制交感神经和大脑皮质觉

醒反应的发生, 并可减少其他镇静药物的用量, 可以作为临床组合麻醉有效药物之一^[13-15]。肝胆系统疾病具有互为病因的特点, 所以在临床治疗和药物研发上将其作为一个整体, 协同考虑具有重要的意义。

在本次临床联合基础研究中, 我们首先发现DEX在LC中可以抑制IL-6、IL-8、TNF-α的表达, 增加IL-10的表达, 明显改善患者术后炎症反应, 显著增加麻醉镇痛的效果。TNF-α主要由单核巨噬细胞产生的促炎因子, 通过与特异性细胞膜受体结合后发挥作用, TNF-α主要通过增强其它炎症因子的释放导致炎症反应的发生^[16]。IL-6作为诱导急性

期反应的主要促炎介质,其在败血症和各种急性器官损伤中作为预后生物标志物的价值已在临床和实验研究中得到了广泛研究。IL-8是肺部炎症反应的特异性细胞因子,也是引起肺组织病理改变的重要介质^[17]。IL-10是一种抗炎症反应的细胞因子,其主要是单核巨噬细胞、中性粒细胞、B淋巴细胞和T淋巴细胞分泌产生的,它可以通过抑制自然杀伤细胞及促炎症因子的分泌,发挥抗炎的作用,其表达水平的高低反应机体抵抗炎症反应的能力^[18]。

进一步使用网络药理学探究DEX抗炎的分子机制,发现DEX防治炎症反应重要靶点21个,重要靶点途径富集分析,得到20条信号通路。因为肝星状细胞在慢性肝病中发挥的重要调控作用,所以我们选择其作为验证细胞。我们选择HIF-1信号通路验证的DEX抗炎的分子途径,HIF-1是由HIF-1 α 和HIF-1 β 亚基组成的异二聚体转录因子,只有在缺氧环境下,才能使HIF-1 α 能够在细胞质内稳定存在,随后 α 和 β 两亚基转移至细胞核内结合成HIF-1^[19]。HIF-1入核后启动下游靶基因VEGF和eNOS表达,从而调控NO的生成,我们通过选择检测HIF-1 α 、VEGF、eNOS、NO表达情况,观察HIF-1通路活动状态^[20]。HIF-1信号通路及其下游的VEGF等在调控血管新生中扮演重要的角色^[21]。NF- κ B是调控炎症反应的关键转录因子,通过启动促炎因子TNF- α 等表达促进炎症反应级联放大激活^[22]。缺氧时,HIF-1 α 能促进炎症,增加炎症因子产生,反过来,炎症因子也能刺激HIF-1表达,炎症因子如IL-6等,主要通过NF- κ B激活HIF-1 α 转录^[23]。炎症反应与血管新生是两个相互联系,共同发展的病理过程,尤其在慢性肝病的发病过程中发挥重要作用^[24]。寻找炎症反应与血管新生两者相互作用的共同干预途径才能更加有效地抑制慢性肝病的发展。DEX是兼具抗炎、抗血管新生的潜在物质,其广阔的临床应用前景已逐步凸显。通过分子生物学实验发现,DEX可以抑制肝星状细胞HIF-1 α 、VEGF、eNOS、NO的表达,从而抑制HIF-1信号通路的活动,从而有效的调节肝脏炎症反应。

综上所述,DEX在改善术后炎症反应以及提高麻醉效果上具有显著的作用,可能与其抑制肝星状细胞HIF-1信号通路有关,通过本次的研究表明肝胆疾病不仅可以互为病因,在治疗学上也可以互为靶点,这为我们研究其他系统提供了新的视野。DEX对炎症反应和血管新生的双重调控作用,应该是深入研究其对慢性肝病药理作用的切入点,详见图6。

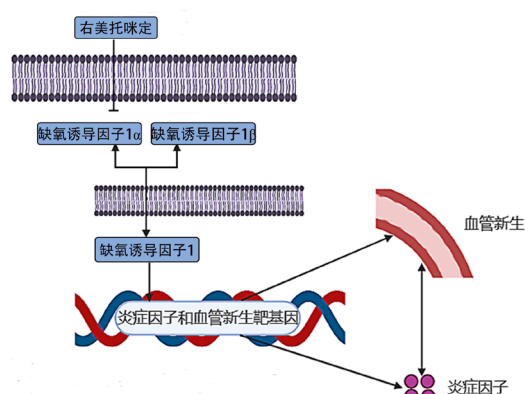


图6 DEX对炎症反应和血管新生的双重调控作用

总之DEX作为新型药物,应该继续深入研究其对慢性肝病的防治作用。

参考文献

- [1] 路圣成, 徐萍, 赵小娟, 等. 右美托咪定对腹腔镜胆囊切除术患者七氟烷麻醉复苏期躁动的影响[J]. 医学综述, 2016, 22(9): 1777-1780.
- [2] LONGO MA, CAVALHEIRO B T, DE OLIVEIRA F G. Laparoscopic cholecystectomy under neuraxial anesthesia compared with general anesthesia: Systematic review and meta-analyses[J]. J Clin Anesth, 2017, 41(7): 48-54.
- [3] WANG H H, PORTINCASA P, WANG D Q. Molecular pathophysiology and physical chemistry of cholesterol gallstones[J]. Front Biosci, 2008, 13: 401-423.
- [4] 金鑫蕊, 古秀娟, 伍煜, 等. 基于质谱技术的胆汁酸代谢组学在肝胆疾病中的应用[J]. 西南医科大学学报, 2021, 44(05): 484-490.
- [5] 张祥飞, 薛玉荣, 崔鸿飞. 右美托咪定对老年腹腔镜胆囊切除术患者术后认知功能及脂质过氧化水平的影响[J]. 武汉大学学报(医学版), 2019, 40(6): 1000-1003.
- [6] CASTILLO R L, IBACACHE M, CORTINEZ I, et al. Dexmedetomidine improves cardiovascular and ventilatory outcomes in critically ill patients: basic and clinical approaches[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1641.
- [7] YANG C L, TSAI P S, HUANG C J. Effects of dexmedetomidine on regulating pulmonary inflammation in a rat model of ventilator-induced lung injury[J]. Acta Anaesthesiol Taiwan, 2008, 46(4): 151-159.
- [8] 王欢, 王丽, 谭睿陟, 等. 右美托咪定对早期内毒素休克大鼠肝组织NF- κ B表达及对炎症调控影响[J]. 社区医学杂志, 2021, 19(15): 912-916.
- [9] 李佳行, 杨胜乾, 刘娟娟, 等. 连翘苷对脂多糖诱导肝星状细胞活化的抑制作用[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(04): 342-349.
- [10] WANG X, SHEN Y H, WANG S W, et al. PharmMapper 2017 update: a web server for potential drug target identification with a comprehensive target pharmacophore database[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45, W356-W360.
- [11] KHAFAGY H F, EBIED R S, MOHAMED A H, et al. Effect of dexmedetomidine infusion on desflurane consumption and hemodynamics during BIS guided laparoscopic cholecystectomy: A randomized controlled pilot study[J]. Egypt J Anaesth, 2017, 33(3): 227-231.
- [12] SATO M, ENDO K, HARADA A, et al. Potential risk factors for postoperative complications and deaths after laparoscopic cholecystectomy in the elderly[J]. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi. 2017; 114(9): 1649-1657.

- [13] 冯霞, 张光明. 右美托咪定联合舒芬太尼对泌尿外科腹腔镜手术患者术后镇痛效果及血流动力学的影响[J]. 中国医药, 2016,11(9):1354-1358.
- [14] 于洋, 梁淑娟, 刘卓, 等. 盐酸右美托咪定用于老年患者开腹手术术后自控静脉镇痛的效果观察[J]. 河北医学, 2016,22(8):1337-1339.
- [15] SHARMA P, GOMBAR S, AHUJA V, et al. Sevoflurane sparing effect of dexmedetomidine in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A randomized controlled trial[J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2017,33(4): 496-502.
- [16] 丁波, 李智敏, 黄建玲. 黄芪多糖对高氧致新生大鼠支气管肺发育不良mir-34a/sirt1轴的影响[J]. 安徽医药, 2020,24(10):1927-1932,2121.
- [17] LIN R L, GU Q, KHOSRAVI M, et al. Sustained sensitizing effects of tumor necrosis factor alpha on sensory nerves in lung and airways[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2017,47:29-37.
- [18] 吴永华. 右美托咪啉对肺癌根治术患者血清IL-6、IL-8及IL-10的影响[J]. 中国实用医药, 2014,9(24):82-84.
- [19] 邹仕英, 康品方, 张恒. HIF-1 α /NF- κ B/MMPs信号通路在缺氧性肺动脉高压中的研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2021,42(15):1342-1347.
- [20] 唐炜, 袁岚, 李兴, 等. 基于HIF-1 α /VEGF轴研究电针对大鼠术后认知功能障碍的影响及作用机制[J]. 世界中西医结合杂志, 2021,16(9):1606-1610.
- [21] 李佳贤, 张晶, 魏春秀, 等. 青蒿琥酯对实验性脉络膜新生血管的干预作用及对视网膜脉络膜组织HIF-1 α 、VEGF表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021,27(17):83-89.
- [22] SHI J, ZOU X, JIANG K, et al. SIRT1 mediates improvement of cardiac surgery-induced postoperative cognitive dysfunction via the TLR4/NF- κ B pathway. World J Biol Psychiatry. 2020,21(10):757-765.
- [23] 文颖, 郭永艳, 霍如婕, 等. 缺氧和HIF-1影响气道重塑的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2021,26(10):1586-1590.
- [24] 朱邵品, 许迅. 血管生成素与炎症及新生血管关系的研究进展[J]. 江苏医药, 2013,39(4):452-454.

收稿日期: 2021-12-29

俞春芳, 郑洋, 赵铁建, 等. 基于肝星状细胞HIF-1信号转导通路探讨右美托咪定对腹腔镜胆囊切除术患者炎症反应的作用. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022,14(4):28-35.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对来稿医学名词和文字的要求

来稿中医学名词要求: 应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词, 可选用最新版《医学主题词表(MeSH)》《医学主题词注释字顺表》《中医药主题词表》中的主题词。对没有通用译名的名词术语于文内第一次出现时应注明原词。中医名词术语按 GB/T 16751.1/2/3-1997《中医临床诊疗术语疾病部分/证候部分/治法部分》和 GB/T 20348-2006《中医基础理论术语》执行, 腧穴名称与部位名词术语按 GB/T 12346-2006《腧穴名称与定位》和 GB/T 13734-2008《耳穴名称与定位》执行。中西药名以最新版本《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。确需使用商品名时应先注明其通用名称。中药应采用正名, 药典未收录者应附注拉丁文名称。

来稿中文字要求: 严格执行《中华人民共和国国家通用语言文字法(2000-10-31)》和新闻出版总署 2010 年 12 月 24 日发布的《关于进一步规范出版物文字使用的通知》, 以及 1992 年新闻出版总署、国家语言文字工作委员会发布的《出版物汉字使用管理规定》, 以 1986 年 10 月国家语言文字工作委员会重新发布的《简化字总表》和 1988 年 3 月国家语言文字工作委员会和新闻出版总署发布的《现代汉语通用字表》为准。

本刊编辑部