

论著与经验总结

右美托咪定对癫痫大鼠海马神经元
凋亡及BDNF/TrkB信号通路的影响赵莉¹, 范翠翠²

摘要: **目的** 探究右美托咪定对癫痫大鼠海马神经元凋亡及脑源性神经营养因子(BDNF)/酪氨酸激酶受体B(TrkB)信号通路的影响。**方法** 腹腔注射氯化锂-硫酸阿托品-盐酸匹罗卡品构建癫痫大鼠模型。将建模成功的36只大鼠随机分为模型组、右美托咪定(50 $\mu\text{g/kg}$)组、右美托咪定(50 $\mu\text{g/kg}$) + LM22B-10(BDNF/TrkB通路激活剂, 5 mg/kg)组, 每组12只, 另取12只大鼠作为对照组。建模结束后各组大鼠给予对应药物干预, 每天1次, 连续1周。给药结束24 h后, 观察记录各组大鼠癫痫发作频率和持续时间; TUNEL染色观察海马神经元细胞凋亡情况; 免疫荧光染色检测海马CA₁区脑组织中 β -微管蛋白III(Tuj1)阳性细胞情况; 酶联免疫吸附法检测海马CA₁区脑组织中肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白介素(IL)-6水平; 蛋白印迹法检测海马CA₁区脑组织中BDNF、TrkB、B细胞淋巴瘤-2相关X蛋白(Bax)、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)蛋白表达。**结果** 与对照组相比, 模型组大鼠癫痫发作频率、持续时间、海马神经元凋亡细胞数目、海马CA₁区脑组织TNF- α 、IL-6水平、BDNF、TrkB、Bax蛋白表达水平显著升高($P < 0.05$); 海马CA₁区脑组织Tuj1阳性细胞数目、Bcl-2蛋白表达水平显著降低($P < 0.05$); 与模型组相比, 右美托咪定组大鼠癫痫发作频率、持续时间、海马神经元凋亡细胞数目、海马CA₁区脑组织TNF- α 、IL-6水平、BDNF、TrkB、Bax蛋白表达水平显著降低($P < 0.05$); 海马CA₁区脑组织Tuj1阳性细胞数目、Bcl-2蛋白表达水平显著升高($P < 0.05$); LM22B-10能部分逆转右美托咪定对癫痫大鼠各项指标的改善作用($P < 0.05$)。**结论** 右美托咪定能降低癫痫大鼠的癫痫发作以及抑制海马神经元的凋亡, 减轻大鼠炎症反应, 其机制可能与抑制BDNF/TrkB信号通路的激活有关。

关键词: 右美托咪定; 癫痫; 脑源性神经营养因子; 酪氨酸激酶受体B; 神经元凋亡; 炎症反应

中图分类号: R742.1

文献标识码: A

Effect of dexmedetomidine on hippocampal neuron apoptosis and the brain-derived neurotrophic factor/tyrosine kinase receptor B signaling pathway in epileptic rats ZHAO Li, FAN Cuicui. (Department of Anesthesiology, Wusong Hospital of Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200443, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of dexmedetomidine on hippocampal neuron apoptosis and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF)/tyrosine kinase receptor B (TrkB) signaling pathway in epileptic rats. **Methods** A rat model of epilepsy was established by intraperitoneal injection of lithium chloride, atropine sulfate, and pilocarpine hydrochloride. After successful modeling, 36 rats were randomly divided into model group, dexmedetomidine (50 $\mu\text{g/kg}$) group, and dexmedetomidine (50 $\mu\text{g/kg}$) + LM22B-10 (a BDNF/TrkB pathway activator, 5 mg/kg) group, with 12 rats in each group, and another 12 rats were selected as control group. After modeling ended, the rats in each group were given corresponding drug intervention once a day for 1 week. At 24 hours after the end of administration, seizure frequency and duration were recorded for each group; TUNEL staining was used to observe hippocampal neuron apoptosis; immunofluorescent staining was used to observe β -tubulin III (Tuj1)-positive cells in brain tissue of the hippocampal CA₁ region; ELISA was used to measure the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in brain tissue of the hippocampal CA₁ region; Western blot was used to measure the protein expression levels of BDNF, TrkB, B-cell lymphoma-2 associated X protein (Bax), and B cell lymphoma-2 (Bcl-2) in brain tissue of the hippocampal CA₁ region. **Results** Compared with the control group, the model group had significant increases in seizure frequency and duration, the number of apoptotic hippocampal neurons, the levels of TNF- α and IL-6 in the hippocampal CA₁ region, and the protein expression levels of BDNF, TrkB, and Bax in the hippocampal CA₁ region ($P < 0.05$) and significant reductions in the number of Tuj1-positive cells and the protein expression level of Bcl-2 in the hippocampal CA₁ region ($P < 0.05$). Compared with the model group, the dexmedetomidine group had significant reductions in seizure frequency and duration, the number of apoptotic hippocampal neurons, the levels of TNF- α and IL-6 in the hippocampal CA₁ region, and the protein expression levels of BDNF, TrkB, and Bax in the hippocampal CA₁ region ($P < 0.05$) and significant increases in the number of Tuj1-positive cells and the protein expression level of Bcl-2 in the hippocampal CA₁ region ($P < 0.05$). LM22B-10 could partially reverse the role of dexmedetomidine in improving various indicators of epileptic rats ($P < 0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine can reduce seizure in epileptic rats, inhibit the apoptosis of hippocampal neurons, and alleviate inflammatory response in rats, possibly by inhibiting the activation of the BDNF/TrkB signaling pathway.

Key words: Dexmedetomidine; Epilepsy; Brain-derived neurotrophic factor; Tyrosine kinase receptor B; Neuronal apoptosis; Inflammatory response

收稿日期: 2023-05-01; 修订日期: 2023-05-30

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目(21421951300)

作者单位: (1. 复旦大学附属中山医院吴淞医院麻醉科, 上海 200443; 2. 上海交通大学医学院附属仁济医院宝山分院麻醉科, 上海 200443)

通信作者: 范翠翠, E-mail: 717604363@qq.com

癫痫是一种脑功能障碍的慢性综合征,神经元突发性异常放电是其主要原因^[1]。在癫痫发作过程中,机体神经化学和生理学功能异常,可造成脑水肿、心律失常、体温失调、电解质和葡萄糖的紊乱、横纹肌溶解综合征以及认知功能受损等,甚至猝死^[2]。神经元凋亡是癫痫发作后大脑损伤的重要形式^[3]。因此,防治癫痫发作后神经元凋亡具有重要意义。研究显示,脑源性神经营养因子(BDNF)以及介导其生物学效应的受体-酪氨酸激酶受体B(TrkB)与多种神经系统疾病的发生发展都有关^[4]。研究显示,激活BDNF/TrkB信号通路可以改善阿尔茨海默病大鼠的记忆障碍^[5]。作为一种 α 2-肾上腺素受体激动剂,右美托咪定具有抗交感、镇静及镇痛等作用^[6]。右美托咪定对脑血管病也具有治疗效果,杨永红等^[7]研究发现,右美托咪定在改善脑缺血再灌注大鼠神经损伤方面疗效显著。但其在抗癫痫方面的作用以及机制尚不清楚。本研究拟基于BDNF/TrkB信号通路,探讨右美托咪定对癫痫发作后海马神经元凋亡的影响及其作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 SPF级别雄性SD大鼠,8~10周龄,体质量244~274 g,购自南京伟沃生物科技有限公司,生产许可证号:SCXK(苏)2021-0012,大鼠饲养于温度为(21~24)℃,相对湿度为(57~62)%,12 h光暗循环的环境中,本研究经复旦大学附属中山医院吴淞医院伦理委员会批准(批准编号:JCLS-2022-11-02)。

1.1.2 主要药物与试剂 盐酸右美托咪定注射液、氯化锂、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素(IL-6) ELISA试剂盒、盐酸匹罗卡品、BCA试剂盒(批号分别为DS29050、DS14681、DS58930、DS23582、DS28442、DS53821)均购自江西中洪博元生物技术有限公司;BDNF/TrkB通路激活剂(LM22B-10,纯度>99%)、TUNEL凋亡检测试剂盒、硫酸阿托品、ECL试剂、蛋白裂解液(批号分别为BS25011、BS49142、BS52855、BS27589、BS59202)均购自杭州铂赛生物科技有限公司;鼠源 β -微管蛋白III(Tuj1)一抗、羊抗鼠二抗、兔源BDNF、TrkB、B细胞淋巴瘤-2相关X蛋白(Bax)、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、 β -actin、羊抗兔二抗(批号分别为KJ10940、KJ52015、KJ58292、KJ25829、KJ57193、KJ53820、KJ25810、KJ41847)均

购自江苏凯基生物技术有限公司。

1.1.3 主要仪器 LW3000T型显微镜、SpectraMax M2型酶标仪、Quantum CX5型凝胶成像仪均购自武汉天德生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 癫痫模型的建立及分组给药 构建癫痫大鼠模型^[8,9]:大鼠腹腔注射127 mg/kg的氯化锂溶液,24 h后腹腔注射1 mg/kg的硫酸阿托品,30 min后注射30 mg/kg的盐酸匹罗卡品。根据Racine分级进行癫痫发作评定^[10],I:嘴和面部抽动;II:肌阵挛性运动,但无直立;III:肌阵挛,伴直立;IV:全身阵挛性直立;V:全身强直阵挛,姿势控制丧失(摔倒)。造模成功的标准是达Racine分级IV以上,并持续15 min以上^[8]。将造模成功的36只大鼠随机分为模型组、右美托咪定组(50 μ g/kg)^[11]、右美托咪定+LM22B-10组(50 μ g/kg+5 mg/kg)^[12],每组12只。另取12只健康大鼠按照上述造模方法注射等量生理盐水作为对照组。

建模结束后,右美托咪定组根据参考文献^[11]给予大鼠50 μ g/kg右美托咪定腹腔注射(将右美托咪定和生理盐水混溶成浓度为5 μ g/ml的溶液,注射体积10 ml/kg);右美托咪定+LM22B-10组大鼠给予50 μ g/kg右美托咪定腹腔注射和5 mg/kg LM22B-10侧脑室注射^[12](将右美托咪定、LM22B-10分别和生理盐水混溶成浓度分别为5 μ g/ml、0.5 mg/ml的溶液,注射体积10 ml/kg);对照组和模型组大鼠腹腔注射等体积生理盐水。各组每天注射1次,连续1周。

1.2.2 大鼠癫痫发作频率和持续时间观察 给药结束24 h后,于上午9:00~12:00,下午3:00~6:00,记录大鼠癫痫发作频率和持续时间。

1.2.3 TUNEL染色观察大鼠海马神经元细胞凋亡情况 行为学观察结束后,处死大鼠,收集海马CA₁区脑组织,分为两部分,一部分置于-70℃冰箱保存,另一部分用4%多聚甲醛固定,制作石蜡切片,厚度为4 μ m。取部分切片,脱蜡、复水,蛋白酶K工作液进行细胞通透操作,加入TUNEL试剂常温避光孵育1 h,含HRP的抗荧光素抗体室温避光孵育0.5 h,DAB试剂显色7 min,每一步骤间用PBS漂洗3次(每次5 min),细胞核采用苏木素复染,显微镜下观察。每张切片随机选取5个视野,记录视野内棕褐色的阳性染色细胞数,即为凋亡细胞数,计算平均值。

1.2.4 免疫荧光染色检测大鼠海马CA₁区脑组织Tuj1阳性细胞情况 取1.2.3中石蜡切片,脱蜡洗涤后,进行抗原修复,室温封闭1 h,加入稀释好的鼠源Tuj1(1:1 500)一抗,4℃孵育过夜,加入羊抗鼠二抗(1:2 500),室温孵育2 h,对细胞核进行DAPI染色后,荧光显微镜下观察,红色荧光即为Tuj1阳性细胞。用Image J处理图像,结果以Tuj1阳性细胞数目/mm²表示。

1.2.5 大鼠海马CA₁区脑组织中TNF-α、IL-6水平的测定 取1.2.3中海马CA₁区脑组织,研磨匀浆,4℃下11 200 r/min离心15 min,取上清,ELISA法检测上清液中TNF-α、IL-6水平。

1.2.6 大鼠海马CA₁区脑组织中BDNF、TrkB、Bax、Bcl-2的蛋白表达水平的测定 取1.2.3中大鼠海马CA₁区脑组织,研磨匀浆,蛋白裂解液裂解,定量总蛋白浓度,取蛋白样品85 μg,电泳分离,转膜,用5%的脱脂奶粉室温下孵育1.5 h。加入稀释好的兔源BDNF(1:1 200)、TrkB(1:1 450)、Bax(1:1 500)、Bcl-2(1:1 500)、β-actin(1:2 000)一抗,4℃孵育过夜,加入羊抗兔二抗(1:2 400),室温下孵育2 h,ECL试剂显影,以β-actin为内参,Image J软件分析定量各组蛋白的灰度值。

1.3 统计学分析

使用SPSS 26.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较行SNK-*q*检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 右美托咪定对癫痫大鼠癫痫行为的影响 与对照组相比,模型组大鼠癫痫发作频率、持续时间显著升高($P < 0.05$);与模型组相比,右美托咪定组、右美托咪定+LM22B-10组大鼠癫痫发作频率、持续时间显著降低($P < 0.05$);与右美托咪定组

相比,右美托咪定+LM22B-10组大鼠癫痫发作频率、持续时间显著升高($P < 0.05$)(见表1)。

表1 各组大鼠癫痫发作频率、持续时间的比较($\bar{x} \pm s, n=12$)

组别	发作频率(次)	持续时间(s)
对照组	0.00±0.00	0.00±0.00
模型组	3.51±0.44 ^a	67.41±8.43 ^a
右美托咪定组	1.42±0.16 ^b	36.74±4.59 ^b
右美托咪定+LM22B-10组	2.60±0.34 ^{bc}	52.26±6.53 ^{bc}

与对照组相比 a $P < 0.05$;与模型组相比 b $P < 0.05$;与右美托咪定组相比 c $P < 0.05$ 。

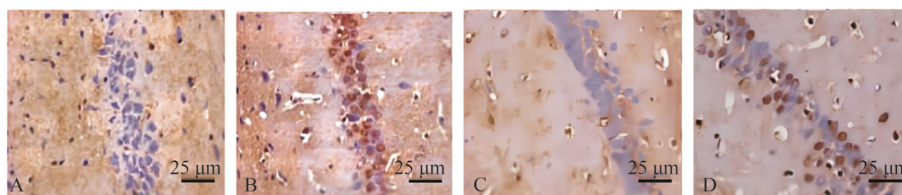
2.2 右美托咪定对癫痫大鼠海马神经元细胞凋亡和海马CA₁区脑组织Tuj1阳性细胞的影响

与对照组相比,模型组大鼠海马神经元凋亡细胞数目显著升高,海马CA₁区脑组织Tuj1阳性细胞数目显著降低($P < 0.05$);与模型组相比,右美托咪定组、右美托咪定+LM22B-10组大鼠海马神经元凋亡细胞数目显著降低,海马CA₁区脑组织Tuj1阳性细胞数目显著升高($P < 0.05$);与右美托咪定组相比,右美托咪定+LM22B-10组大鼠海马神经元凋亡细胞数目显著升高,海马CA₁区脑组织Tuj1阳性细胞数目显著降低($P < 0.05$)(见表2、图1、图2)。

表2 各组大鼠海马神经元凋亡细胞数目和海马CA₁区脑组织Tuj1阳性细胞数目的比较($\bar{x} \pm s, n=12$)

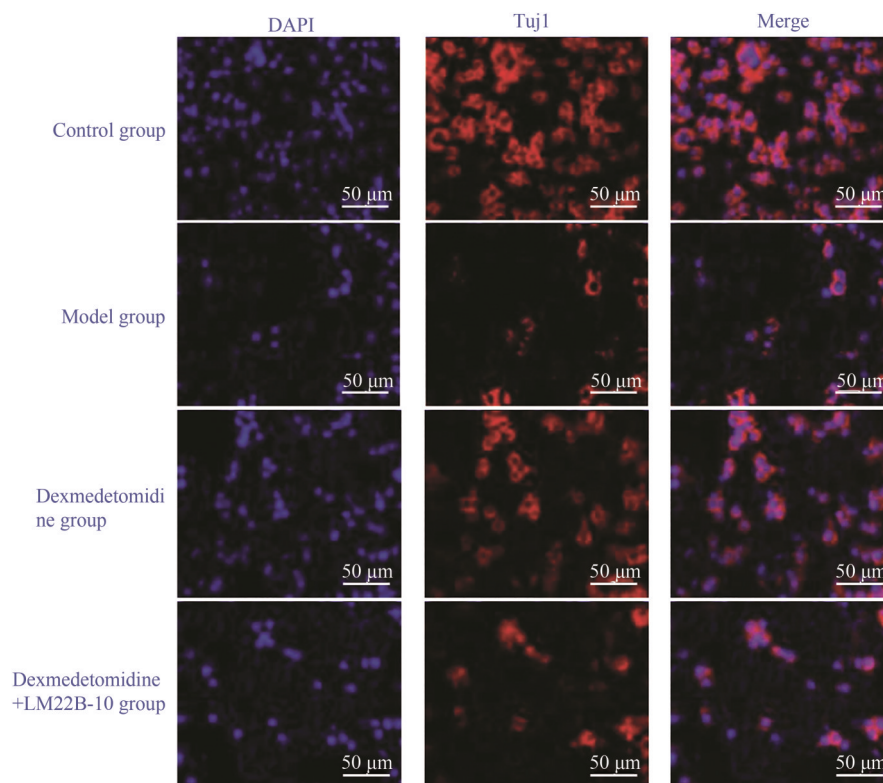
组别	海马神经元凋亡细胞数目(个)	Tuj1阳性细胞数目(个/mm ²)
对照组	3.24±0.41	410.36±51.29
模型组	40.81±5.60 ^a	52.81±6.61 ^a
右美托咪定组	11.40±1.16 ^b	213.85±26.73 ^b
右美托咪定+LM22B-10组	24.16±2.34 ^{bc}	99.74±11.22 ^{bc}

与对照组相比 a $P < 0.05$;与模型组相比 b $P < 0.05$;与右美托咪定组相比 c $P < 0.05$ 。



A:对照组;B:模型组;C:美托咪定组;D:右美托咪定+LM22B-10组。

图1 各组大鼠海马神经元TUNEL染色图(400×)

图2 各组大鼠海马CA₁区脑组织Tuj1阳性细胞免疫荧光染色图(200×)

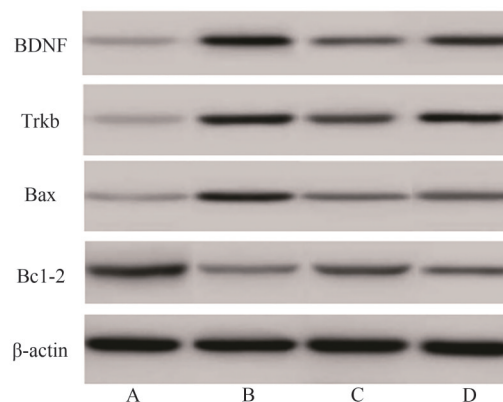
2.3 右美托咪定对癫痫大鼠海马CA₁区脑组织中TNF- α 、IL-6水平的影响 与对照组相比,模型组大鼠海马CA₁区脑组织中TNF- α 、IL-6水平显著升高($P<0.05$);与模型组相比,右美托咪定组、右美托咪定+LM22B-10组大鼠海马CA₁区脑组织中TNF- α 、IL-6水平显著降低($P<0.05$);与右美托咪定组相比,右美托咪定+LM22B-10组大鼠海马CA₁区脑组织中TNF- α 、IL-6水平显著升高($P<0.05$)(见表3)。

2.4 右美托咪定对癫痫大鼠海马CA₁区脑组织中BDNF、TrkB、Bax、Bcl-2蛋白表达水平的影响 与对照组相比,模型组海马CA₁区脑组织中BDNF、TrkB、Bax蛋白表达水平显著升高($P<0.05$),Bcl-2蛋白表达水平显著降低($P<0.05$);与模型组相比,右美托咪定组、右美托咪定+LM22B-10组大鼠海马CA₁区脑组织中BDNF、TrkB、Bax蛋白表达水平显著降低($P<0.05$),Bcl-2蛋白表达水平显著升高($P<0.05$);与右美托咪定组相比,右美托咪定+LM22B-10组大鼠海马CA₁区脑组织中BDNF、TrkB、Bax蛋白表达水平显著升高($P<0.05$),Bcl-2蛋白表达水平显著降低($P<0.05$)(见图3、表4)。

表3 各组大鼠海马CA₁区脑组织中TNF- α 、IL-6水平的比较($\bar{x}\pm s, n=12, \text{pg/mg}$)

组别	TNF- α	IL-6
对照组	278.59 $\pm$ 41.59	149.69 $\pm$ 27.70
模型组	714.51 $\pm$ 106.48 ^a	482.68 $\pm$ 58.25 ^a
右美托咪定组	428.69 $\pm$ 55.68 ^b	258.20 $\pm$ 26.79 ^b
右美托咪定+LM22B-10组	579.48 $\pm$ 64.79 ^{bc}	351.59 $\pm$ 40.28 ^{bc}

注:与对照组相比^a $P<0.05$;与模型组相比^b $P<0.05$;与右美托咪定组相比^c $P<0.05$ 。



A:对照组;B:模型组;C:右美托咪定组;D:右美托咪定+LM22B-10组。

图3 各组大鼠海马CA₁区脑组织中BDNF、TrkB、Bax、Bcl-2蛋白印迹图

表 4 各组大鼠海马 CA₁ 区脑组织中 BDNF、TrkB、Bax、Bcl-2 蛋白表达水平的比较($\bar{x} \pm s, n=12$)

组别	BDNF/(β -actin)	TrkB/(β -actin)	Bax/(β -actin)	Bcl-2/(β -actin)
对照组	0.32 $\pm$ 0.04	0.22 $\pm$ 0.04	0.27 $\pm$ 0.03	0.98 $\pm$ 0.12
模型组	1.02 $\pm$ 0.11 ^a	0.96 $\pm$ 0.12 ^a	0.78 $\pm$ 0.12 ^a	0.36 $\pm$ 0.06 ^a
右美托咪定组	0.47 $\pm$ 0.06 ^b	0.54 $\pm$ 0.07 ^b	0.34 $\pm$ 0.04 ^b	0.65 $\pm$ 0.08 ^b
右美托咪定+LM22B-10组	0.73 $\pm$ 0.09 ^{bc}	0.80 $\pm$ 0.11 ^{bc}	0.51 $\pm$ 0.07 ^{bc}	0.49 $\pm$ 0.10 ^{bc}

注:与对照组相比 a P <0.05;与模型组相比 b P <0.05;与右美托咪定组相比 c P <0.05。

3 讨论

海马神经元凋亡是癫痫持续状态后神经细胞丢失的重要形式^[13]。研究显示,癫痫发作后还伴随着神经炎症反应,会引起脑组织细胞神经炎性损伤^[14]。本研究构建癫痫大鼠模型,其病理学表现类似于颞叶癫痫,其行为表现遵循 Racine 标准。同时,模型组大鼠癫痫发作频率、持续时间、海马神经元凋亡细胞数目、海马 CA₁ 区脑组织 TNF- α 、IL-6 水平较对照组显著升高,表明癫痫大鼠神经元凋亡情况加重,存活神经元减少,同时伴随炎症反应。

右美托咪定可与不同的 $\alpha 2$ 受体亚型结合后产生相应的镇静、镇痛、抗焦虑、血压升高等作用。研究发现,右美托咪定能减轻脑缺血再灌注损伤大鼠神经炎症和神经元损害,改善脑细胞凋亡,是一种神经保护剂^[15],其在临床治疗老年精神病患者无抽搐电休克方面效果显著^[16]。Bax 和 Bcl-2 是凋亡调控蛋白,Bax 促进细胞凋亡,而 Bcl-2 作为抗凋亡蛋白,功能与之相反^[17,18]。Tuj1 是一种微管蛋白,也是神经元的标志物之一,其表达越高表示神经元存活数越多^[19]。本研究结果发现,相比于模型组,右美托咪定组大鼠癫痫发作频率、持续时间、海马神经元凋亡细胞数目、海马 CA₁ 区脑组织 TNF- α 、IL-6 水平、Bax 蛋白表达水平显著降低,海马 CA₁ 区脑组织 Tuj1 阳性细胞数目、Bcl-2 蛋白表达水平显著升高,提示右美托咪定干预可以显著降低癫痫大鼠的发作频率和持续时间以及神经元凋亡数量,增加神经元存活数目,抑制炎症反应。

BDNF 能影响神经元的存活、分化和维持,还在成熟海马的兴奋性和神经递质合成方面具有重要调控作用^[20]。作为 BDNF 的受体 TrkB,与 BDNF 结合时,引发酪氨酸磷酸化,进而触发一系列级联

信号转导,参与多种生理反应^[21]。Javaid 等^[22]报道,癫痫小鼠脑组织中 BDNF/TrkB 信号传导被激活,使得脑组织促炎细胞因子活性升高,而经噻加宾治疗后癫痫小鼠脑组织氧化应激、BDNF/TrkB 信号传导和促炎细胞因子活性受到抑制,癫痫症状得到显著改善^[23]。除此之外,BDNF/TrkB 信号通路的激活还可引起海马兴奋环路的建立,导致细胞内钙离子内流,增强兴奋性突触后电位^[24]。本研究结果显示,癫痫大鼠海马 CA₁ 区脑组织中 BDNF、TrkB 蛋白表达水平显著升高,而右美托咪定干预后 BDNF、TrkB 蛋白表达水平显著降低。在右美托咪定基础上添加 BDNF/TrkB 通路激活剂 LM22B-10 后,癫痫大鼠发作频率、持续时间以及海马神经元凋亡细胞数目、海马 CA₁ 区脑组织 TNF- α 、IL-6 水平、BDNF、TrkB、Bax 蛋白表达水平较右美托咪定组显著升高,海马 CA₁ 区脑组织 Tuj1 阳性细胞数目、Bcl-2 蛋白表达水平较右美托咪定组显著降低,提示右美托咪定引起的减弱癫痫大鼠神经元细胞凋亡能力被 LM22B-10 抑制,进一步提示右美托咪定可能通过阻断 BDNF/TrkB 通路的激活发挥改善大鼠癫痫发作、抑制海马神经元凋亡及炎症反应的目的。

综上所述,右美托咪定能降低癫痫大鼠的癫痫发作以及抑制海马神经元的凋亡,减轻大鼠炎症反应,其机制可能与抑制 BDNF/TrkB 信号通路的激活有关。但本研究仅探究了右美托咪定通过 BDNF/TrkB 信号通路对癫痫大鼠的作用,右美托咪定能否通过其他信号通路发挥抗癫痫作用,有待后续研究。

伦理学声明:本研究方案经复旦大学附属中山医院吴淞医院伦理委员会批准(批准编号:JCLS-2022-11-02)。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 赵莉负责论文设计、撰写论文; 范翠翠负责论文修改并最后定稿。

〔参考文献〕

- [1] Kanner AM, Bicchi MM. Antiseizure medications for adults with epilepsy: a review[J]. JAMA, 2022, 327(13): 1269-1281.
- [2] Swanson LC, Ahmed R. Epilepsy syndromes: current classifications and future directions[J]. Neurosurg Clin N Am, 2022, 33(1): 113-134.
- [3] He C, Su C, Zhang W, et al. Modulatory potential of lncRNA zfas1 for inflammation and neuronal apoptosis in temporal lobe epilepsy[J]. Yonsei Med J, 2021, 62(3): 215-223.
- [4] Jin W. Regulation of BDNF-TrkB signaling and potential therapeutic strategies for parkinson disease[J]. J Clin Med, 2020, 9(1): 257.
- [5] Du Q, Zhu X, Si J. Angelica polysaccharide ameliorates memory impairment in Alzheimer's disease rat through activating BDNF/TrkB/CREB pathway[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2020, 245(1): 1-10.
- [6] Mei B, Li J, Zuo Z. Dexmedetomidine attenuates sepsis-associated inflammation and encephalopathy via central α 2A adrenoceptor[J]. Brain Behav Immun, 2021, 91(1): 296-314.
- [7] 杨永红, 杨帆, 王鹏. 右美托咪定通过改善线粒体动力学和耗氧量减轻大鼠脑缺血再灌注损伤的机制[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(17): 1801-1805.
- [8] 李承, 罗小青, 孙瑞迪, 等. li-pilo 颞叶癫痫大鼠认知障碍与年龄的相关性[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2022, 51(2): 207-211.
- [9] 龚霞蓉, 吴昆华, 赵英, 等. 锂-匹罗卡品诱导癫痫大鼠急性期 MRI 表现[J]. 中华神经医学杂志, 2019, 18(10): 1035-1037.
- [10] Van Erum J, Van Dam D, De Deyn PP. PTZ-induced seizures in mice require a revised Racine scale[J]. Epilepsy Behav, 2019, 95(1): 51-55.
- [11] 刘洁, 张满和, 刘颖. 不同剂量右美托咪定对创伤性脑损伤大鼠神经炎症反应及神经营养因子的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(10): 1082-1087.
- [12] 王芳, 侯自立, 韩冰, 等. 桑椹花青素-3-葡萄糖苷对癫痫模型小鼠的保护作用及海马 BDNF/TrkB 通路的影响[J]. 中国药房, 2020, 31(3): 335-339.
- [13] Qi Y, Qian R, Jia L, et al. Overexpressed microRNA-494 represses RIPK1 to attenuate hippocampal neuron injury in epilepsy rats by inactivating the NF- κ B signaling pathway[J]. Cell Cycle, 2020, 19(11): 1298-1313.
- [14] Li X, Yang C, Shi Y, et al. Abnormal neuronal damage and inflammation in the hippocampus of kainic acid-induced epilepsy mice[J]. Cell Biochem Funct, 2021, 39(6): 791-801.
- [15] Unchiti K, Leurcharusmee P, Samerchua A, et al. The potential role of dexmedetomidine on neuroprotection and its possible mechanisms: Evidence from in vitro and in vivo studies[J]. Eur J Neurosci, 2021, 54(9): 7006-7047.
- [16] 张娜娜, 孔敏, 王成东, 等. 右美托咪定治疗老年精神病患者无抽搐电休克的临床效果分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(10): 1889-1892.
- [17] Babaei Z, Panjehpour M, Parsian H, et al. SAR131675 receptor tyrosine kinase inhibitor induces apoptosis through Bcl-2/Bax/cyto c mitochondrial pathway in human umbilical vein endothelial cells[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2022, 22(5): 943-950.
- [18] Li H, Yang T, Tian LM, et al. Effects of Qi-Bao-Mei-Ran-Dan on proliferative activity and expressions of apoptosis-related genes Bcl-2, Bax and autophagy-related protein LC3 II in fibroblasts of aging skin[J]. Asian J Surg, 2022, 45(6): 1319-1321.
- [19] Sakuma R, Kobayashi M, Kobashi R, et al. Brain pericytes acquire stemness via the Nrf2-Dependent Antioxidant System[J]. Stem Cells, 2022, 40(7): 641-654.
- [20] 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.
- [21] Arenas YM, Martínez-García M, Llansola M, et al. Enhanced BDNF and TrkB activation enhance GABA neurotransmission in cerebellum in hyperammonemia[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19): 11770.
- [22] Javaid S, Alqahtani F, Ashraf W, et al. Tiagabine suppresses pentylentetrazole-induced seizures in mice and improves behavioral and cognitive parameters by modulating BDNF/TrkB expression and neuroinflammatory markers[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 160: 114406.
- [23] Lin TW, Harward SC, Huang YZ, et al. Targeting BDNF/TrkB pathways for preventing or suppressing epilepsy[J]. Neuropharmacology, 2020, 167(1): 107734.
- [24] Tao W, Zhang X, Ding J, et al. The effect of propofol on hypoxia-and TNF- α -mediated BDNF/TrkB pathway dysregulation in primary rat hippocampal neurons[J]. CNS Neurosci Ther, 2022, 28(5): 761-774.

引证本文: 赵莉, 范翠翠. 右美托咪定对癫痫大鼠海马神经元凋亡及 BDNF/TrkB 信号通路的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40(9): 813-818.