

- 16 Bolaños – Castro LA, Walters HE, García VR, *et al.* Immunity in salamander regeneration: where are we standing and where are we headed? [J]. *Dev Dyn*, 2021, 250(6): 753 – 767
- 17 Seraphim PM, Leal EC, Moura J, *et al.* Lack of lymphocytes impairs macrophage polarization and angiogenesis in diabetic wound healing [J]. *Life Sci*, 2020, 254: 117813
- 18 Louiselle AE, Niemiec SM, Zgheib C, *et al.* Macrophage polarization and diabetic wound healing [J]. *Transl Res*, 2021, 236: 109 – 116
- 19 王焕丽, 熊兵, 陈华德, 等. 骨髓间充质干细胞对巨噬细胞分泌炎症因子的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2014, 34(9): 1259 – 1264
- 20 郑远华, 熊兵, 邓医宇, 等. 同种异体骨髓间充质干细胞对脓毒症大鼠腹腔巨噬细胞极化改变的影响[J]. *中华烧伤杂志*, 2017, 33(4): 217 – 233
- 21 Yang Z, He C, He J, *et al.* Curcumin – mediated bone marrow mesenchymal stem cell sheets create a favorable immune microenvironment for adult full – thickness cutaneous wound healing[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 21
- 22 Lee J, Byun H, Madhurakkat PS, *et al.* Current advances in immunomodulatory biomaterials for bone regeneration [J]. *Adv Healthcare Mater*, 2019, 8(4): e1801106
- 23 Motegi SI, Ishikawa O. Mesenchymal stem cells: the roles and functions in cutaneous wound healing and tumor growth [J]. *J Dermatol Sci*, 2017, 86(2): 83 – 89
- 24 Zhu Y, Ma Z, Kong L, *et al.* Modulation of macrophages by bioactive glass/sodium alginate hydrogel is crucial in skin regeneration enhancement [J]. *Biomaterials*, 2020, 256: 120216

(收稿日期: 2021 – 09 – 11)

(修回日期: 2021 – 09 – 13)

右美托咪定对脓毒症时巨噬细胞影响的研究进展

王 滔 邱思遥 马兴龙 温建立

摘 要 脓毒症(sepsis)是感染引起宿主反应失调,导致危及生命的器官功能损害的症候群,是一个高病死率的临床综合征,严重者可导致多器官功能障碍综合征,非特异性免疫功能障碍和免疫失衡是其重要的病理特征。巨噬细胞为重要的免疫细胞,是先天性免疫和适应性免疫重要成分之一,调控巨噬细胞的功能可能是治疗脓毒症的潜在方法。近年来研究发现,右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)在脓毒症治疗中发挥了一定的作用,本文就右美托咪定对脓毒症时巨噬细胞抗炎作用的影响及作用机制进行综述。

关键词 右美托咪定 脓毒症 巨噬细胞 抗炎活性

中图分类号 R453.9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.01.005

《第三版脓毒症与感染性休克定义的国际共识》将脓毒症定义为感染引起宿主反应失调,导致危及生命的器官功能损害的症候群,是一个高病死率的临床综合征^[1]。一项多中心研究显示,全球每年有高达3100万例脓毒症患者,其中包括1940万例严重脓毒症,约600万例死亡^[2]。脓毒症的发病机制未明,宿主在脓毒症发生后的免疫功能变化是影响预后的重要原因,无论在先天性免疫或适应性免疫过程中,巨噬细胞在机体受到感染时发挥至关重要的作用。右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)为高选择性的 α_2 受体激动药物,除了镇静和镇痛作用外,还具有降低患者病死率、器官保护等作用,基础研究也表明 DEX

具有抗炎、抗凋亡、抑制氧化应激以及器官保护的作用。近期研究显示,DEX对炎症条件下的巨噬细胞功能产生了一定的影响,在脓毒症免疫机制中发挥重要作用。本文就 DEX对脓毒症时巨噬细胞抗炎作用的影响及作用机制进行综述。

一、脓毒症时巨噬细胞的变化

巨噬细胞是机体免疫细胞的重要组成部分,具有分泌炎症细胞因子、趋化、吞噬、调节炎症反应和杀灭微生物等作用。脓毒症发生时,巨噬细胞可以通过Toll样受体(toll-like receptors, TLR-4)识别,从而激活先天性免疫。与此同时T、B淋巴细胞通过细胞受体特异性识别抗原递呈细胞(APC)递呈的T、B淋巴细胞抗原表位,识别抗原后的T、B淋巴细胞在协同刺激分子参与下,发生活化、增殖、分化产生效应细胞,最后可由参与适应性免疫的巨噬细胞吞噬及清除。组织中巨噬细胞大多来自卵黄囊或胚胎造血干

基金项目:贵州省卫生健康委员会科学技术基金资助项目(zykj2019-1-070)

作者单位:563000 贵州,遵义医科大学第三附属医院重症医学科
通信作者:温建立,电子邮箱:zywenjianli@163.com

细胞,它能根据微环境的改变而做出变型,即 M1 型(经典激活)或者 M2 型(替代激活)。M1 型巨噬细胞主要由脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和(或)干扰素 γ (interferon γ , IFN - γ)、肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor α , TNF - α) 等细胞因子诱导活化。M2 型巨噬细胞主要由 IL - 4、转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF - β)、免疫复合物等诱导活化。M1 型巨噬细胞具有释放促炎性细胞因子,抑制组织周围的细胞增殖,导致组织损伤,M2 型巨噬细胞则释放抗炎性细胞因子,帮助细胞增殖,促进伤口愈合和组织修复^[3]。巨噬细胞的 M1 型和 M2 型在一定的条件下可以相互转换,使已分化巨噬细胞的“再极化”,从而发挥相应的功能。正所谓“火车跑得快,全靠车头带”,巨噬细胞持续监测机体免疫防御,需要不断的能量供给才能持续。在正常生理条件下,巨噬细胞以葡萄糖氧化磷酸化作为其能量需求的主要代谢途径。脓毒症发生时,机体缺氧发作导致糖酵解途径紊乱,巨噬细胞极化为 M1 型或 M2 型失衡对机体产生不利影响,其代谢发生应激性改变,影响炎症反应和免疫系统的功能。

在脓毒症过度炎症反应期,巨噬细胞内与糖酵解的相关基因表达增强,在免疫耐受期,糖酵解水平则下降。研究显示,LPS 刺激巨噬细胞后,雷帕霉素靶蛋白和低氧诱导因子 - 1 α (hypoxia - inducible factor - 1 α , HIF - 1 α) 表达增加,能促进糖酵解相关基因表达,还能增加 6 - 磷酸果糖 - 2 - 激酶表达,从而促进有氧糖酵解^[4]。LPS 激活巨噬细胞后,诱导型一氧化氮合酶表达增加,线粒体电子传递链部分靶蛋白的活性下降,从而抑制三羧酸循环循环和氧化磷酸化^[5]。巨噬细胞代谢发生改变后,其代谢中间产物对免疫细胞功能的产生影响。在脓毒症小鼠模型研究发现^[6],通过预防 HIF - 1 α 的增加,可能调节巨噬细胞中有害的免疫代谢,成为脓毒症免疫治疗的一种新思路。

自噬是机体清除细胞内功能异常的细胞器、病原体、错误折叠或聚集的蛋白质等有害物质的重要途径,是维持细胞内环境稳态主要机制之一。研究表明,自噬可调控炎症细胞因子的释放,自噬减少将促进炎症反应并导致细胞死亡^[7]。巨噬细胞自噬的增强,可通过负向调节巨噬细胞异常激活,调节巨噬细胞极化分型,减少炎性小体激活和炎性细胞因子释放,影响巨噬细胞凋亡等方式发挥保护作用,它的水平在一定程度上决定了脓毒症的发展和预后。

脓毒症发生时,巨噬细胞的极化与代谢、自噬等彼此紧密相关。糖代谢为巨噬细胞分型及自噬提供能量促进消除病原菌,自噬水平则随着巨噬细胞表型的变化而变化,降低全身炎症反应。进一步了解巨噬细胞在脓毒症中的功能变化及机制,通过针对巨噬细胞功能的干预可能成为脓毒症的治疗新方法。

二、右美托咪定对巨噬细胞抗炎活性的影响

1. 调控巨噬细胞炎症细胞因子水平:脓毒症的特点是宿主感染后广泛的炎症,从而产生细胞炎症细胞因子风暴。细胞炎症细胞因子过度激活最终引起全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),炎症细胞因子的水平在一定程度上影响脓毒症发展与预后。在脓毒症期间,众多促炎性细胞因子中 IL - 1 β 、IL - 6 和 TNF - α 等发挥重要作用,与患者的预后紧密联系。已有研究报道,在脓毒血症期间的死亡患者 IL - 1 β 水平高于存活者, TNF - α 与感染的严重程度相关,这一定程度上表明高水平 IL - 1 β 和 TNF - α 与脓毒症预后呈负相关^[8]。在小鼠的体外研究表明 DEX 可显著减少 LPS 诱导巨噬细胞分泌的促炎性细胞因子,如 TNF - α 、IL - 6 和 IL - 8^[9]。Meng 等^[10]研究发现,DEX 可以显著抑制 LPS 诱导的小鼠骨髓源性巨噬细胞后 IL - 1 β 、TNF - α 和 IL - 6 的上调,从而缓解全身炎症反应。Yu 等^[11]研究证实了 DEX 有降低小鼠模型中细胞炎症细胞因子 IL - 1 β 水平的作用。Ding 等^[12]研究表明,DEX 可以降低小鼠模型创伤性脑损伤中 IL - 1 β 、TNF - α 和 IL - 6 等炎症细胞因子的表达水平。高迁移率组蛋白 B1 (high mobility group B1, HMGB1) 同样是一种关键的促炎性细胞因子,其在脓毒症晚期的水平与脓毒症患者的病死率密切相关。Kim 等^[13]研究了 DEX 对 LPS 注射后的大鼠脾细胞分泌 HMGB1 的影响,注射 LPS 中 HMGB1 含量显著增高,而 DEX 组的 HMGB1 含量降低。DEX 对巨噬细胞炎症细胞因子的抑制作用,部分可能是其在脓毒症中发挥抗炎作用。现研究已显示,使用单种炎症细胞因子拮抗剂并不会改善脓症患者预后,但通过干预整体细胞因子的水平,可能会改善脓毒症的预后。目前认为巨噬细胞通过抑制多种炎症细胞因子的表达水平,发挥降低患者病死率、器官保护等作用。

2. 影响巨噬细胞极化:M1/M2 型标志物与脓毒症的发展和预后有着紧密的关系,M1 型巨噬细胞主要是在脓毒症的早期进展中起重要作用,IFN - γ 可以抑制巨噬细胞向 M1 型的转化。Chen 等^[14]研究表

明,在研究细胞毒性 T 淋巴细胞中 IFN- γ 分泌实验中,DEX 能降低培养基中 IFN- γ 蛋白表达水平。Liu 等^[15]对大鼠产后出血致多器官功能障碍综合征模型研究发现,DEX 能降低 IFN- γ mRNA 表达水平。该项研究提示 DEX 可能通过降低 IFN- γ 表达水平,影响巨噬细胞的极化,从而发挥抗炎性反应的作用。分化抗原簇 86 (cluster of differentiation 86, CD86) 是激活 M1 型巨噬细胞释放细胞炎性细胞因子的重要标记蛋白,在脓毒症早期,可使巨噬细胞增加抗原递呈能力^[16]。Zhou 等^[17]报道显示,DEX 能降低 CD86 阳性细胞的数量,抑制向 M1 型巨噬细胞的转化。M2 型巨噬细胞特征表达标志物为精氨酸酶 1 (arginase-1, Arg1)、甘露糖受体 (mannose receptor1、Mrc1 或 CD206) 和 IL-10 等。Gao 等^[18]研究表明,DEX 通过 $\alpha 2$ 肾上腺素能受体信号介导,使 M2 型标志物 Arg1 和 CD206 的转录水平增加。Shen 等^[19]研究发现,DEX 可以提高抗炎性细胞因子 IL-10 的蛋白水平,间接稳定 M2 型巨噬细胞介导的抗炎性反应,并证实 DEX 能降低肺泡中 M1 型巨噬细胞的数量,抑制 M1 表型。通过上述的研究显示,DEX 通过抑制 M1 型巨噬细胞极化、促进 M2 型极化,减少炎性细胞因子的释放及多脏器损伤。

3. 改变巨噬细胞代谢:脓毒症时细胞能量代谢对免疫细胞功能的产生重要影响,研究其作用机制及调控方式对于揭示脓毒症病理生理机制意义重大。在糖代谢中,常规下的 HIF-1 α 一般不表达,但可被 LPS 激活的巨噬细胞诱导表达。当 LPS 刺激巨噬细胞后,HIF-1 α 表达增加,促进糖酵解相关基因的表达,从而促进有氧糖酵解,最终使炎性细胞因子表达增加(如 IL-1 β 、TNF- α 和 HMGB-1),激活全身炎性反应致使多器官功能障碍^[4]。Liu 等^[20]研究发现,髓系细胞中 HIF-1 α 缺失可显著降低巨噬细胞中 TNF- α 的表达。Meng 等^[10]研究发现,DEX 通过抑制 HIF-1 α ,降低 LPS 处理组中巨噬细胞中 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 表达水平,表明 HIF-1 α 的水平与炎性细胞因子的活性具有相关性。琥珀酸及谷氨酰胺作为糖代谢的重要中间产物,脓毒症时糖代谢的改变可引起上述物质增加。研究显示琥珀酸和谷氨酰胺可直接或间接提高 HIF-1 α 水平及稳定性,促进炎性细胞因子的产生^[21]。目前为止,关于 DEX 对琥珀酸的作用研究并不明确。考虑到谷氨酰胺和琥珀酸都与 HIF-1 α 有必然联系,因此,可以假设 DEX 可能通过抑制 HIF-1 α 间接影响琥珀酸及谷氨酰胺,

为巨噬细胞抗炎提供能量,这种假设需要大量实验研究来证明,研究 DEX 是否对琥珀酸和谷氨酰胺有直接作用,值得关注。

4. 影响巨噬细胞自噬:巨噬细胞的自噬与相关的关键蛋白和信号通路有着紧密的关系,如 JUN 信号通路、PI₃K/Akt 信号通路及 NF- κ B 信号通路等,对巨噬细胞自噬的活性有着重要的关系。DEX 可通过多种对信号通路的影响,减少巨噬细胞的自噬。Meng 等^[22]和 Zhao 等^[23]研究表明,DEX 可通过 PI₃K/Akt/mTOR 信号通路来减轻 LPS 诱导的急性肺损伤和减少自噬。Yang 等^[24]研究 DEX 调控自噬相关蛋白发现,经 LPS 处理后 LC3 II 和 beclin-1 的表达水平降低,p62 的表达增加,经 DEX 干预后,LC3-II/LC3 和 beclin-1 表达显著升高,p62 表达降低。毛幸等^[25]研究结果表明,DEX 能通过抑制 PI₃K 增强自噬,使 beclin-1 表达下调、p62 表达上调,LC3 II/LC3 I 比值降低,从而减轻 LPS 致巨噬细胞炎性反应。神经细胞凋亡后,经 DEX 处理可显著下调 beclin-1 和 LC3 II/LC3 I 的 mRNA 和蛋白表达水平,抑制自噬发挥器官保护作用^[26]。正常情况下,机体自噬水平较低,在应激、炎症及缺氧下会被刺激,增强机体防御功能,但过度的自噬则会使巨噬细胞自噬性死亡,增加炎性反应。beclin-1、LC3 及 p62 作为巨噬细胞自噬的重要标记蛋白,在机体的自噬防御机制中发挥重要的作用已得到共识,通过以上研究表明,DEX 能影响 LPS 诱导下三者表达的水平,但是否增强或抑制自噬并未得到共识,需进一步研究。巨噬细胞自噬水平在脓毒症不同时期变化较为复杂,DEX 对自噬产生影响并发挥抗炎作用关键点的研究仍较少,如果准确选择恰当的时机,通过使用 DEX 调控自噬水平,可能会有效降低脓毒症病死率。

5. 影响巨噬细胞的其他功能:巨噬细胞作为防御系统的第一道防线在脓毒症中发挥着重要作用,特别是自身的迁移和吞噬作用。当发生炎性反应时,机体内趋化因子能诱导巨噬细胞迁移到感染部位,分泌炎性细胞因子加强局部炎性反应。随即巨噬细胞主动包裹病原体形成吞噬泡,与溶酶体结合成吞噬溶酶体,最终将异物降解排泄体外。在明确 DEX 具有抑制炎性细胞因子作用下,已有研究者进一步开展了 DEX 是否影响巨噬细胞迁移和吞噬的研究,以寻找新的抗炎机制。解翔彬等^[27]在 LPS 刺激小鼠腹腔巨噬细胞实验中发现,DEX 不仅抑制了炎性细胞因子的释放,还通过抑制巨噬细胞的迁移功能发挥抗炎作

用。任海强等^[28]研究表明,DEX 在 LPS 刺激后可以浓度依赖性地抑制 RAW264.7 巨噬细胞的迁移功能,其机制可能为通过下调蛋白激酶 C ζ 进而改变下游细胞骨架蛋白的活化来实现。吴珊等^[29]研究显示,RAW264.7 巨噬细胞上有 α 2A 肾上腺素受体,DEX 可能通过 α 2A 肾上腺素受体激活 Akt 通路,进而增强巨噬细胞的吞噬功能。综上所述,迁移和吞噬作为巨噬细胞发挥作用的重要方式,对其功能的调控能为调节炎症反应、免疫系统和组织修复提供可能性。虽然当前已有部分研究表明 DEX 对两者有影响,但相关实验研究并开展不多,因此我们可进一步研究 DEX 对两者的作用机制,使其得到更多 DEX 的治疗脓毒症方法。

三、展 望

随着医学不断的发展,脓毒症作为全世界病死率最高的疾病之一,治疗周期长、缺乏特异性,仍然是临床医生要克服的难题。DEX 具有抗炎、抗凋亡、保护器官障碍安全有效的药理作用,目前 DEX 已被用于脓毒症治疗,起到一定实质性的抗炎效果。巨噬细胞作为参与机体炎症反应中的重要成员之一,在脓毒症中发挥着不可代替的作用。研究 DEX 对巨噬细胞抗炎活性的影响,探索 DEX 是否能影响巨噬细胞的其他功能以及作用机制,即进一步针对巨噬细胞炎症细胞因子的释放、代谢途径、自噬的强弱及信号通路等,是对寻找更多治疗脓毒症的靶点有重要意义。

参考文献

- 王仲,魏捷,朱华栋,等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(7): 517-529
- Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, *et al.* Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. current estimates and limitations[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(3): 259-272
- Arora S, Dev K, Agarwal B, *et al.* Macrophages: their role, activation and polarization in pulmonary diseases[J]. *Immunobiology*, 2018, 223(4-5): 383-396
- Kelly B, O'Neill LA. Metabolic reprogramming in macrophages and dendritic cells in innate immunity[J]. *Cell Res*, 2015, 25(7): 771-784
- Liu TF, Vachharajani V, Millet P, *et al.* Sequential actions of SIRT1-RELB-SIRT3 coordinate nuclear-mitochondrial communication during immunometabolic adaptation to acute inflammation and sepsis[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(1): 396-408
- Schindler K, Bondeva T, Schindler C, *et al.* Preconditioned suppression of prolyl-hydroxylases attenuates renal injury but increases mortality in septic murine models[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(7): 1100-1113
- Zhang D, Zhou J, Ye LC, *et al.* Autophagy maintains the integrity of endothelial barrier in LPS-induced lung injury[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(1): 688-698
- Mera S, Tatulescu D, Cismaru C, *et al.* Multiplex cytokine profiling in patients with sepsis[J]. *APMIS*, 2011, 119(2): 155-163
- Weerink M, Struys M, Hannivoort LN, *et al.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(8): 893-913
- Meng Q, Guo P, Jiang Z, *et al.* Dexmedetomidine inhibits LPS-induced proinflammatory responses via suppressing HIF1 α -dependent glycolysis in macrophages[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(10): 9534-9548
- Yu T, Liu D, Gao M, *et al.* Dexmedetomidine prevents septic myocardial dysfunction in rats via activation of α 7nAChR and PI $_3$ K/Akt-mediated autophagy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109231
- Ding D, Xu S, Zhang H, *et al.* 3-Methyladenine and dexmedetomidine reverse lipopolysaccharide-induced acute lung injury through the inhibition of inflammation and autophagy[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(4): 3516-3522
- Kim TH, Ku SK, Bae JS. Persicarin is anti-inflammatory mediator against HMGB1-induced inflammatory responses in HUVECs and in CLP-induced sepsis mice[J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(4): 696-703
- Chen G, Le Y, Zhou L, *et al.* Dexmedetomidine inhibits maturation and function of human cord blood-derived dendritic cells by interfering with synthesis and secretion of IL-12 and IL-23[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e153288
- Liu XB, Hong Z, Xu Z, *et al.* Dexmedetomidine reduced cytokine release during postpartum bleeding-induced multiple organ dysfunction syndrome in rats[J]. *Mediat Inflamm*, 2013, 2013: 627831
- Xu HT, Lee CW, Li MY, *et al.* The shift in macrophages polarisation after tendon injury: a systematic review[J]. *J Orthop Translat*, 2020, 21: 24-34
- Zhou H, Sun J, Zhong W, *et al.* Dexmedetomidine preconditioning alleviated murine liver ischemia and reperfusion injury by promoting macrophage M2 activation via PPAR γ /STAT3 signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 82: 106363
- Gao J, Sun Z, Xiao Z, *et al.* Dexmedetomidine modulates neuroinflammation and improves outcome via α 2-adrenergic receptor signaling after rat spinal cord injury[J]. *Br J Anaesth*, 2019, 123(6): 827-838
- Shen Q, Xu G, Liu J, *et al.* Dexmedetomidine alleviates non-ventilation associated lung injury via modulating immunology phenotypes of macrophages[J]. *Life Sci*, 2020, 259: 118249
- Liu L, Lu Y, Martinez J, *et al.* Proinflammatory signal suppresses proliferation and shifts macrophage metabolism from Myc-dependent to HIF1 α -dependent[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(6): 1564-1569

(下转第 64 页)

- Organization Classification of lung tumors; new entities since the 2004 Classification. *Pathologica*[J]. 2018, 110(1): 39–67
- 3 Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, *et al.* Lung cancer; current therapies and new targeted treatments [J]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 299–311
 - 4 Dhanoa JK, Sethi RS, Verma R, *et al.* Long non – coding RNA; its evolutionary relics and biological implications in mammals; a review [J]. *J Anim Sci Technol*, 2018, 60: 25
 - 5 Djebali S, Davis CA, Merkel A, *et al.* Landscape of transcription in human cells[J]. *Nature*, 2012, 489(7414): 101–108
 - 6 Gibb EA, Brown CJ, Lam WL. The functional role of long non – coding RNA in human carcinomas[J]. *Mol Cancer*, 2011, 10: 38
 - 7 Guo X, Jing YM, Lou HZ, *et al.* Effect and mechanism of long non – coding RNA ZEB2 – AS1 in the occurrence and development of colon cancer[J]. *Math Biosci Eng*, 2019, 16(6): 8109–8120
 - 8 Liu A, Liu L. Long non – coding RNA ZEB2 – AS1 promotes proliferation and inhibits apoptosis of colon cancer cells via miR – 143/bcl – 2 axis[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(8): 5240–5248
 - 9 Xu C, Cui H, Li H, *et al.* Long non – coding RNA ZEB2 – AS1 expression is associated with disease progression and predicts outcome in gastric cancer patients[J]. *J Buon*, 2019, 24(2): 663–671
 - 10 Zhang G, Li H, Sun R, *et al.* Long non – coding RNA ZEB2 – AS1 promotes the proliferation, metastasis and epithelial mesenchymal transition in triple – negative breast cancer by epigenetically activating ZEB2[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(5): 3271–3279
 - 11 Wu F, Gao H, Liu K, *et al.* The lncRNA ZEB2 – AS1 is upregulated in gastric cancer and affects cell proliferation and invasion via miR – 143 – 5p/HIF – 1 α axis[J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 657–667
 - 12 Wang F, Zhu W, Yang R, *et al.* LncRNA ZEB2 – AS1 contributes to the tumorigenesis of gastric cancer via activating the Wnt/ β – catenin pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 456(1–2): 73–83
 - 13 Gao H, Gong N, Ma Z, *et al.* LncRNA ZEB2 – AS1 promotes pancreatic cancer cell growth and invasion through regulating the miR – 204/HMGB1 axis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 116: 545–551
 - 14 Wu X, Yan T, Wang Z, *et al.* LncRNA ZEB2 – AS1 promotes bladder cancer cell proliferation and inhibits apoptosis by regulating miR – 27b[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 299–304
 - 15 Lan T, Chang L, Wu L, *et al.* Downregulation of ZEB2 – AS1 decreased tumor growth and metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(5): 4606–4612
 - 16 刘玉瑰, 刘皓, 尚合江, 等. LncRNA ZEB2 – AS1 在卵巢癌组织中的表达水平及临床病理特征与预后的关系[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(1): 111–115
 - 17 Guo Y, Hu Y, Hu M, *et al.* Long non – coding RNA ZEB2 – AS1 promotes proliferation and inhibits apoptosis in human lung cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 5220–5226
 - 18 Adjei AA. Lung cancer worldwide[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(6): 956
 - 19 Batista PJ, Chang HY. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease[J]. *Cell*, 2013, 152(6): 1298–1307
 - 20 Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs[J]. *Mol Cell*, 2011, 43(6): 904–914
 - 21 Zhuang JL, Lu Q, Shen B, *et al.* TGF β 1 secreted by cancer – associated fibroblasts induces epithelial – mesenchymal transition of bladder cancer cells through LncRNA – ZEB2NAT[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 11924
 - 22 Jiang Y, Liu G, Ye W, *et al.* ZEB2 – AS1 accelerates epithelial/ mesenchymal transition through miR – 1205/CRKL pathway in colorectal cancer[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2020, 35(2): 153–162
 - 23 Chen T, Li J, Zhou MH, *et al.* IL – 6 stimulates lncRNA ZEB2 – AS1 to aggravate the progression of non – small cell lung cancer through activating STAT1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(7): 3734–3740
 - 24 Xu H, Yu B, Shen W, *et al.* Over – expression of long non – coding RNA ZEB2 – AS1 may predict poor prognosis and promote the migration, invasion, and epithelial – mesenchymal transition of tumor cells in non – small cell lung cancer[J]. *Int J Biol Markers*, 2020, 35(3): 29–35

(收稿日期: 2021 – 07 – 28)

(修回日期: 2021 – 08 – 21)

(上接第 19 页)

- 21 Mills EL, Kelly B, Logan A, *et al.* Succinate dehydrogenase supports metabolic repurposing of mitochondria to drive inflammatory macrophages[J]. *Cell*, 2016, 167(2): 457–470
- 22 Meng L, Li L, Lu S, *et al.* The protective effect of dexmedetomidine on LPS – induced acute lung injury through the HMGB1 – mediated TLR4/NF – κ B and PI $_3$ K/Akt/mTOR pathways[J]. *Mol Immunol*, 2018, 94: 7–17
- 23 Zhao Y, Feng X, Li B, *et al.* Dexmedetomidine protects against lipopolysaccharide – induced acute kidney injury by enhancing autophagy through inhibition of the PI $_3$ K/AKT/mTOR pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 128
- 24 Yang T, Feng X, Zhao Y, *et al.* Dexmedetomidine enhances autophagy via α 2 – ar/ampk/mtor pathway to inhibit the activation of nlrp3 inflammasome and subsequently alleviates lipopolysaccharide – induced acute kidney injury[J]. *Front Pharmacol*, 2020, doi:10.3389/fphar.2020.00790
- 25 毛幸, 闫梦莹, 陈红光, 等. 自噬在右美托咪定减轻 LPS 致小鼠巨噬细胞炎症反应中的作用[J]. *中华麻醉学杂志*, 2018, 38(8): 992–995
- 26 Zhu Y, Li S, Liu J, *et al.* Role of JNK signaling pathway in dexmedetomidine post – conditioning – induced reduction of the inflammatory response and autophagy effect of focal cerebral ischemia reperfusion injury in rats[J]. *Inflammation*, 2019, 42(6): 2181–2191
- 27 解翔彬, 朱平峰, 舒化青. 右美托咪定对抗炎性模型中巨噬细胞迁移能力与炎性因子释放的研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(18): 2883–2886
- 28 任海强, 闫莉, 李月, 等. 右美托咪定抑制炎症反应中巨噬细胞迁移[J]. *山西医科大学学报*, 2018, 49(3): 226–231
- 29 吴珊, 罗刚健, 姚伟锋, 等. 右美托咪定受体依赖性增强巨噬细胞吞噬功能[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2020, 41(2): 268–272

(收稿日期: 2021 – 09 – 10)

(修回日期: 2021 – 09 – 25)