

## 基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003363

## 右美托咪定抑制肝细胞脂质累积的作用及机制研究

陶林芬<sup>1</sup>, 徐建萍<sup>1</sup>, 林东红<sup>1</sup>, 李 希<sup>2</sup>

(1. 福建医科大学医学技术与工程学院医学检验系, 福建 350004; 2. 重庆医科大学生命科学研究院, 重庆 400032)

**【摘要】目的:**探讨右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)对肝细胞脂质代谢过程的调控作用及可能机制。**方法:**分离小鼠原代肝脏细胞,用游离脂肪酸处理 24 h 构建肝细胞脂质累积模型,分别用浓度 200 ng/mL, 500 ng/mL 和 1 000 ng/mL 的 DEX 药物处理原代肝脏细胞 24 h。收集细胞进行油红 O 染色观察细胞中脂质累积情况;通过实时荧光定量 PCR 和免疫印迹技术检测细胞脂质代谢关键基因的表达情况;通过实时荧光定量 PCR 检测 DEX 处理不同作用时间点  $\alpha_{2A}$ -肾上腺素受体的表达变化情况;进一步通过免疫印迹技术探究 DEX 对相关信号通路蛋白表达的影响。**结果:**不同浓度 DEX 药物处理原代肝脏细胞后,细胞中脂质累积明显减少,且呈剂量依赖性。与脂肪酸和甘油三酯合成的关键基因如脂肪酸合成酶、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 及过氧化物酶体增殖激活受体  $\gamma$  的表达显著被抑制( $P<0.05$ ); $\alpha_{2A}$ -肾上腺素受体的表达先升高后被抑制;DEX 药物可显著降低原代肝脏细胞 P65 和 P38 的磷酸化水平( $P<0.05$ )。**结论:**DEX 可减轻肝细胞脂质累积,其机制可能与细胞  $\alpha_{2A}$ -肾上腺素受体和 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路被抑制有关。

**【关键词】**右美托咪定;原代肝脏细胞;脂质代谢调控**【中图分类号】**R575**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2023-06-05

## Effect of dexmedetomidine against lipid accumulation in hepatocytes and related mechanism

Tao Linfen<sup>1</sup>, Xu Jianping<sup>1</sup>, Lin Donghong<sup>1</sup>, Li Xi<sup>2</sup>(1. Department of Laboratory Medicine, School of Medical Technology and Engineering, Fujian Medical University;  
2. Institute of Life Sciences, Chongqing Medical University)

**【Abstract】Objective:** To investigate the regulatory effect of dexmedetomidine (DEX) on lipid metabolism in hepatocytes and the underlying mechanism. **Methods:** Primary mouse hepatocytes were isolated and then treated with free fatty acids for 24 hours to establish a hepatocyte lipid accumulation model. Primary hepatocytes were treated with DEX separately at concentrations of 200 ng/mL, 500 ng/mL, and 1 000 ng/mL for 24 hours, and then were collected for Oil Red O staining to observe the level of lipid accumulation. The expression levels of key lipid metabolism genes in hepatocytes were determined by real-time quantitative PCR and Western blot. The expression of  $\alpha_{2A}$ -adrenoceptors at different time points of DEX treatment was measured by real-time quantitative PCR. The protein expression of associated signaling pathways was determined by Western blot. **Results:** The level of lipid accumulation in primary hepatocytes was significantly reduced after treatment with DEX in a dose-dependent manner. The expression levels of key genes related to fatty acid and triglyceride synthesis (including fatty acid synthase, stearoyl-coenzyme A desaturase 1, and peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ) were significantly inhibited ( $P<0.05$ ). The expression of  $\alpha_{2A}$ -adrenoceptors was firstly increased and then inhibited. In addition, DEX significantly decreased the phosphorylation levels of P65 and P38 in primary hepatocytes ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** DEX can reduce lipid accumulation in the liver, which may be related to the activation of  $\alpha_{2A}$ -adrenoceptors and the MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathway.

**【Key words】**dexmedetomidine; primary hepatocyte; lipid metabolism regulation

作者介绍: 陶林芬, Email: taolinfen0614@163.com,

研究方向: 脂质代谢。

通信作者: 李 希, Email: lixi@cqmu.edu.cn。

基金项目: 福建省自然科学基金资助项目 (编号: 2023J01320); 福建医科大学医学技术与工程学院青年科研基金资助项目 (编号: 2021xy004)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20231102.1355.006>  
(2023-11-02)

肥胖与脂肪肝的患病率呈正相关, 目前已成为世界范围内慢性肝病最常见的原因<sup>[1]</sup>。该疾病具有异质性, 表现为一系列疾病, 从单纯的脂肪变性到更严重的肝损伤, 包括脂肪性肝炎、肝纤维化和肝癌等<sup>[2]</sup>。目前针对脂肪肝的治疗虽然已经有很多药

理干预措施,但是,迄今为止没有被正式批准的可用于治疗脂肪肝的药物<sup>[3]</sup>。

脂肪肝的发生一般是脂质代谢的某个或多个环节失衡所致,如来路增加包括肝脏对脂肪酸的摄入增加或肝细胞中脂肪酸(fatty acid,FA)或甘油三酯(triglyceride,TG)的合成增加;去路减少包括肝脏线粒体功能障碍引起脂肪酸氧化减少,或极低密度脂蛋白表达或分泌减少导致肝脏中脂质转运障碍等<sup>[4-5]</sup>。脂肪肝的发生发展是多因素相互作用的结果,其中饮食因素和胰岛素抵抗(insulin Resistance,IR)是公认的原因<sup>[6]</sup>。IR使脂质不能正确地储存在脂肪细胞中,脂质的异位储存通常会导致脂肪肝的发生<sup>[7]</sup>。因此,干预IR可能是治疗脂肪肝的一个潜在策略。研究发现,右美托咪定(dexmedetomidine,DEX)可通过降低内质网应激减轻肝细胞IR<sup>[8]</sup>。DEX是一种高度选择性 $\alpha_2$ -肾上腺素受体( $\alpha_2$ -AR)激动剂<sup>[9]</sup>,广泛用于麻醉、降血压和抗焦虑等<sup>[10,11]</sup>,并被报道通过 $\alpha_{2A}$ -肾上腺素受体( $\alpha_{2A}$ -AR)介导的信号通路调节炎症反应<sup>[12]</sup>。 $\alpha_2$ -AR广泛分布于中枢、周围神经系统及其他器官组织,包括肝脏、胰腺和肾脏等<sup>[13]</sup>,研究发现肝细胞中 $\alpha_2$ -AR的mRNA和蛋白表达水平随着肝纤维化的进展明显增加<sup>[14]</sup>,提示DEX可能在机体代谢稳态及肝脏代谢过程中发挥保护作用。我们前期研究发现DEX在肥胖小鼠模型中可通过靶向硬脂酰辅酶A去饱和酶1(Stearoyl-coenzyme desaturase 1,SCD1)减轻高脂饮食诱导的脂肪肝<sup>[15]</sup>。本研究通过DEX药物处理体外培养的原代肝细胞,探讨其影响肝细胞脂质累积的作用及分子机制,以期临床控制肥胖相关脂肪肝提供进一步理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

1.1.1 药物及试剂 DEX(规格:2 mL/200  $\mu$ g,江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H 20090248);油红O、油酸、棕榈酸(美国Sigma公司);DMEM培养基、血清(美国Gibco公司);RNA逆转录试剂盒、RT-qPCR试剂盒(美国ThermoFisher公司);ECL化学发光试剂盒(圣尔生物公司);FASN、SCD1抗体(中国Proteintech公司);PPAR  $\gamma$ 、p-P65、P65、p-P38、P38抗体(美国Cell Signaling Technology公司);C/EBP $\beta$ 抗体由本实验室制备保存;引物由上海生工生物工程有限公司合成。

1.1.2 主要仪器 CO<sub>2</sub>细胞培养箱(美国ThermoFisher公司);显微镜(日本Olympus公司);蛋白核酸浓度测量仪(德

国IMPLEN公司);蛋白电泳及转膜设备(美国Bio-Rad公司);普通PCR仪(美国Bio-Rad公司);荧光定量PCR仪(美国ThermoFisher公司)。

### 1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养用DEX药物混悬溶液配制 将一瓶药物200  $\mu$ g/2 mL溶于8 mL NaCl注射液中,配制成浓度为20 ng/ $\mu$ L的混悬液,0.22  $\mu$ m滤膜过滤后备用。

1.2.2 原代肝脏细胞分离培养 小鼠原代肝脏细胞的分离及培养主要参考网站(<http://www.mouselivercells.com/procedure.html>)上的操作,并根据本实验室多年小鼠原代肝脏细胞分离培养经验加以改良。具体操作如下:取6~10周大小C57BL/6小鼠称重麻醉后,通过预先配制并37  $^{\circ}$ C预温30 min的EGTA I液灌注3 min,后用同样预温30 min以上的含IV型胶原酶的消化II液灌注3 min充分消化肝脏组织制成肝细胞悬液,100  $\mu$ m过滤后用10 mL含10% FBS的低糖培养基终止消化,PBS洗涤细胞2遍后,通过台盼蓝染色计数细胞存活率,此种方法获取的小鼠原代肝脏细胞存活率可达80%~90%,将细胞按照 $2 \times 10^5$ 个/3.5 cm培养皿铺种。30 min后观察细胞贴壁情况,洗去未贴壁细胞后,换成无FBS的低糖DMEM进行培养,细胞稳定2 h后可进行下一步操作处理。

1.2.3 游离脂肪酸(Free fatty acid,FFA)原液配制 分别称取棕榈酸(PA)17.18 mg和油酸(OA)37.568 mg加至500  $\mu$ L的95%乙醇中,70  $^{\circ}$ C加热溶解。将溶解后的产物加到20 mL 5% BSA中,旋涡10 s,超声15 min,以提高稳定性。所配制的FFA溶液中棕榈酸浓度为0.067 mmol/L,油酸浓度为0.133 mmol/L。

1.2.4 原代肝细胞脂质累积模型构建 分离培养的小鼠原代肝脏细胞,用FFA原液100  $\mu$ L/2 mL培养基处理24 h构建肝细胞脂质累积模型。

1.2.5 原代肝脏细胞油红染色 DEX药物处理细胞24 h后,用PBS洗两遍细胞,4%多聚甲醛固定,ddH<sub>2</sub>O洗,油红工作液孵育2 h,冲洗干净,晾干观察。

1.2.6 RNA提取及RT-qPCR分析 用Trizol(Invitrogen,美国)提取总RNA,RevertAid™ First Strand cDNA合成试剂盒(Thermo Fisher,美国)进行逆转录。使用SYBR Green mix(Thermo Fisher,美国)进行实时荧光定量PCR分析。以18S作为内参,通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算相关基因mRNA的相对表达水平。涉及引物详见表1。

1.2.7 蛋白印迹检测 分别将各培养组的细胞裂解提取总蛋白,经定量后取等量蛋白样品经电泳、转膜、封闭、一抗孵育、洗膜、二抗孵育、洗膜后,通过ECL试剂显色并曝光。用Amersham Imager 600软件分析蛋白灰度值。

### 1.3 统计学方法

实验结果均取3次独立实验,数据用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,使用GraphPad Prism 8.0软件对数据进行分析,并运用 $t$ 检验进行分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

表 1 RT-qPCR 实验相关引物

| 基因           | 引物序列  | 基因                             | 引物序列  |
|--------------|---|--------------------------------|---|
| <i>18S</i>   | F:CGCCGCTAGAGGTGAAATTCT<br>R:CATTCTTGCCAAATGCTTTCG  | <i>LCAD</i>                    | F:CTGTCCAAGTATCTGGCAGTC<br>R:TCAGGGTATTTCTCAAAGTCAA   |
| <i>FASN</i>  | F:AGGTGGTGATAGCCGGTATGT<br>R:TGGGTAATCCATAGAGCCCAG  | <i>LXR<math>\alpha</math></i>  | F:GCCTCAATGCCTGATGTTTCTC<br>R:GCTGACTCCAACCCTATCCCTAA |
| <i>ACC</i>   | F:TGGGTAATCCATAGAGCCCAG<br>R:TACGCTGTTGAGTTCATAGGC  | <i>PPAR<math>\alpha</math></i> | F:ACAAGTGCCTGTCTGTCCG<br>R:TCAGGTAGGCTTCGTGGAT        |
| <i>CPT1</i>  | F:GTGTCCAAGTATCTGGCAGTC<br>R:TCAGGGTATTTCTCAAAGTCAA | <i>PPAR<math>\delta</math></i> | F:ACACCATTTCTGCGGGCTCT<br>R:GGTGCAGCAAGGTCTCACTCT     |
| <i>SCD1</i>  | F:CTCTACACCTGCCTCTTCGG<br>R:GCCGTGCCTTGTAAAGTTCTG   | <i>PPAR<math>\gamma</math></i> | F:AGAACCTGCATCTCCACCTTA<br>R:CCCACAGACTCGGCACTCAAT    |
| <i>DGAT1</i> | F:GTTTCCGTCCAGGTTGCTAGT<br>R:TGGCACCTCAGATCCCAGTAG  | <i>SREBP-1c</i>                | F:CAGAGCCCTGGTGAGAAGC<br>R:GCAAGAAGCGGATGTAGTCG       |
| <i>DGAT2</i> | F:GCCTGGGTGCCTTCTGTAA<br>R:AGTCTATGGTGTCTCGGTGA     | <i>UCP2</i>                    | F:GCTGTTGGTGGTCCGAGAT<br>R:TTACGGGCAACATTGGGAG        |
| <i>CD36</i>  | F:TGGTCAAGCCAGCTAGAAA<br>R:TCCCAAGTAAGGCCATCTC      | <i>MCD</i>                     | F:GGGGCTGTGATGTGGCGTAT<br>R:GGGCTACCAGGCTGAGGAT       |

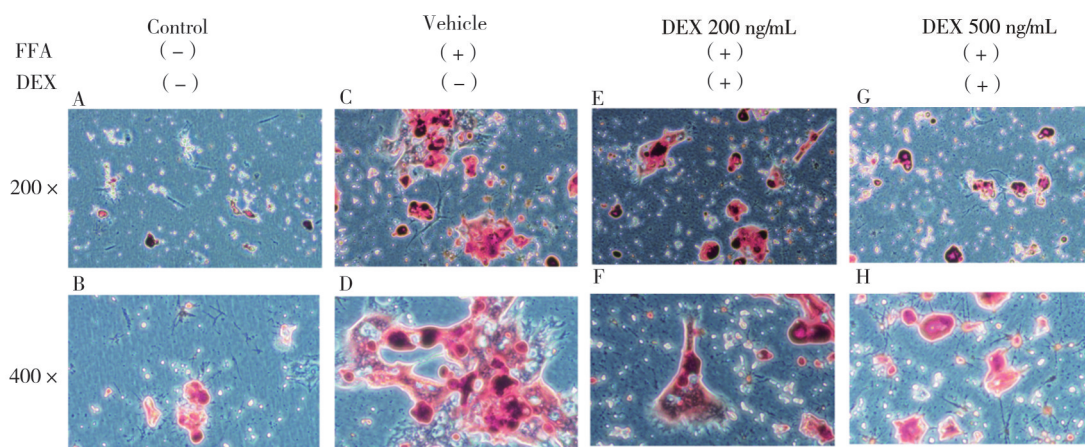
## 2 结果

### 2.1 DEX 对小鼠原代肝脏细胞脂质累积的影响

通过油红 O 对细胞染色观察比较各组原代肝脏细胞中脂滴大小,结果发现 FFA 处理细胞 24 h 后,细胞中脂滴明显增大,成功构建肝细胞脂质累积模型(Control VS Vehicle)。分别用不同浓度 DEX 药物处理细胞后,油红 O 染色结果显示与无药物处理组相比,DEX 药物处理组原代肝脏细胞内脂滴体积明显缩小,脂质累积水平明显被抑制,高剂量组脂质累积抑制更明显(图 1),提示 DEX 可抑制肝脏细胞脂质累积。

### 2.2 DEX 处理原代肝脏细胞后的脂质代谢相关基因 mRNA 的表达情况

DEX 药物处理 24 h 后,通过 RT-qPCR 检测原代肝脏细胞中脂质代谢关键基因,包括脂肪酸合成相关基因、甘油三酯合成关键基因、脂质摄取关键基因和 FA 氧化相关基因的表达情况,结果发现调控 FA 合成的关键基因,如脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1(stearoyl-coenzyme desaturase 1, SCD1)和乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-coa carboxylase, ACC)等的表达被显著抑制( $P < 0.05$ ),TG 合成关键基因过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (peroxisome proliferators-activated receptor gamma, PPAR  $\gamma$ )的表达随着 DEX 药物处理浓度的增加明显被抑制( $P < 0.05$ )。



注:A和B为正常对照组(Control),即未使用FFA造模,同时未使用DEX药物处理的小鼠原代肝脏细胞;C和D为FFA处理造模但无DEX处理组(Vehicle);E和F:FFA造模成功后用200 ng/mL药物处理原代肝脏细胞的油红O染色;G和H为FFA造模成功后用500 ng/mL药物处理原代肝脏细胞油红O染色

图1 油红O染色观察DEX对小鼠原代肝脏细胞脂质累积的影响(200×和400×对应Bar值分别为50和20 μm)



表明 DEX 可能通过抑制肝细胞脂质的从头合成来调控肝脏脂质代谢过程(图2)。

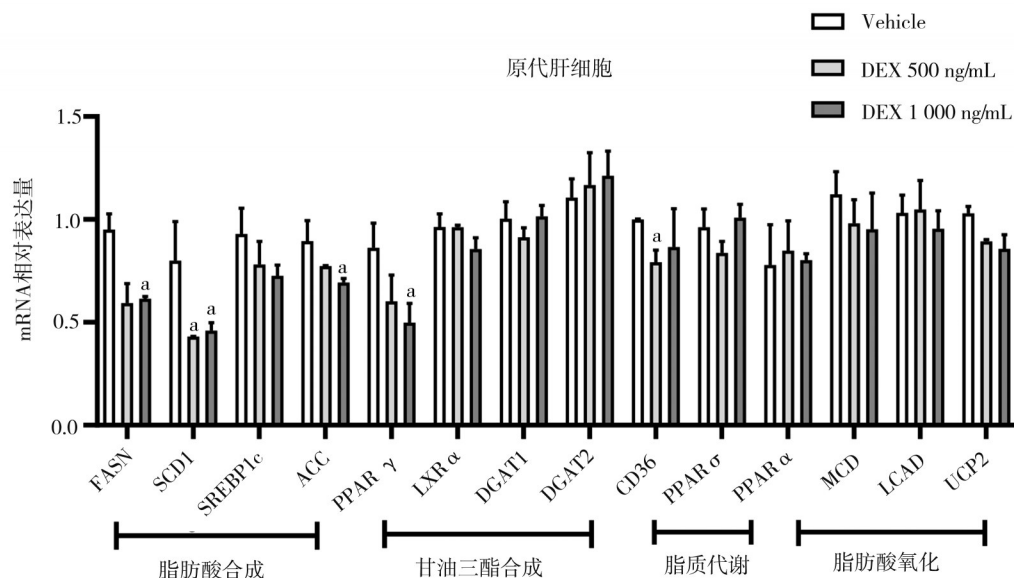
### 2.3 DEX 处理原代肝脏细胞后脂质代谢相关蛋白的表达变化

通过 Western blot 检测原代肝脏细胞中脂质代谢关键相关蛋白的表达,结果发现,催化饱和脂肪酸形成单不饱和脂肪酸的 SCD1 蛋白水平明显低于对照组,提示 DEX 抑制脂肪生成关键基因 SCD1 的表达水平。C/EBP  $\beta$ 、C/EBP  $\alpha$  和

PPAR  $\gamma$  作为 SCD1 的上游基因之一,其表达也明显被抑制。表明 DEX 可能通过抑制脂质代谢相关基因 SCD1、C/EBP  $\beta$  和 C/EBP  $\alpha$  的表达抑制脂质的合成,进而调控脂质代谢稳态(图3)。

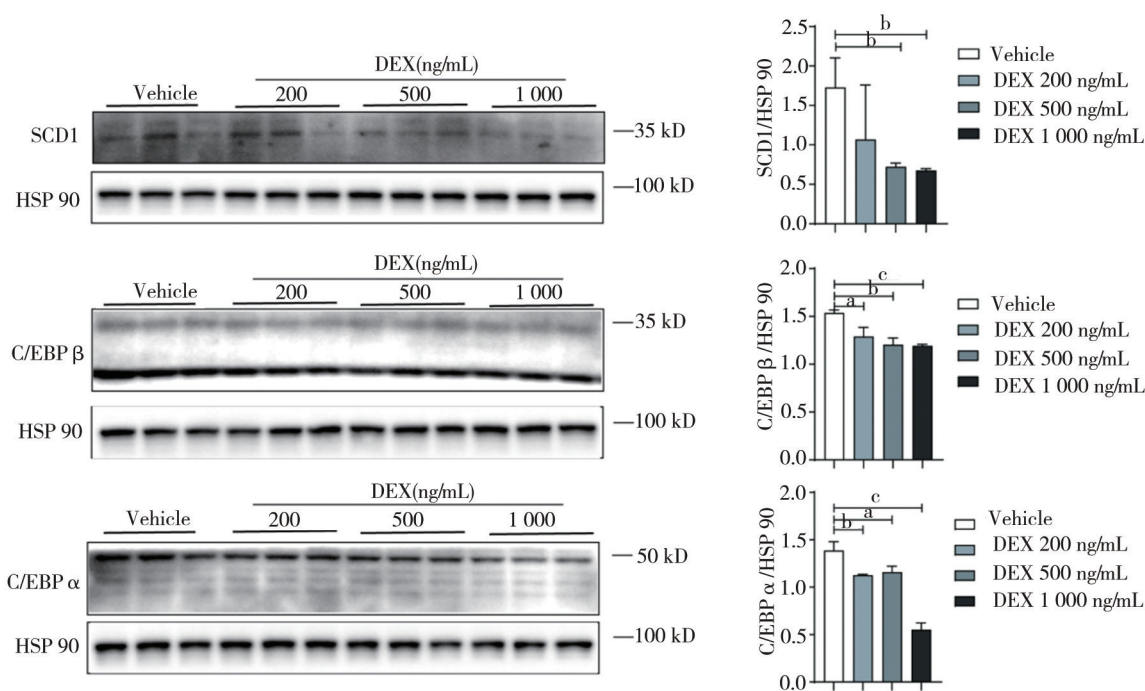
### 2.4 DEX 处理后原代肝脏细胞 $\alpha_2$ -AR 的表达变化

DEX 通过激活  $\alpha_2$ -肾上腺素受体( $\alpha_2$ -adrenoceptor,  $\alpha_2$ -AR)发挥作用,在原代肝细胞中检测  $\alpha_2$ -AR 的表达情况。结果发现,在 DEX 处理过程中,其表达水平先升高后逐渐降



注:a,与无药物处理组相比, $P<0.05$

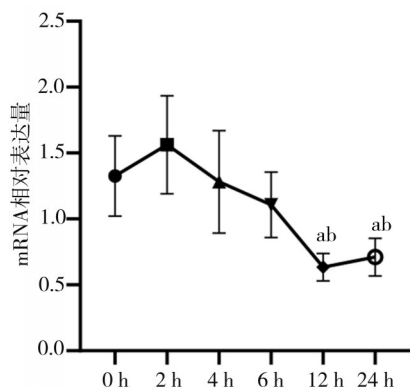
图2 DEX 药物处理原代肝脏细胞后脂质代谢关键基因表达水平



注:C/EBP  $\beta$  量化 35 kD 下面的条带;与无药物处理组相比,a, $P<0.05$ ,b, $P<0.01$ ,c, $P<0.001$

图3 Western blot 检测 DEX 药物处理后原代肝脏细胞 SCD1、C/EBP  $\beta$  和 C/EBP  $\alpha$  蛋白表达水平

低趋势,在处理 12 h 后被明显抑制,提示 DEX 可能通过调控  $\alpha_{2A}$ -AR 的表达水平参与脂质代谢过程(图 4)。



注:a,与 0 h 组(未处理组)相比, $P<0.05$ ;b:与 2 h 组(DEX 处理 2 h 组)相比, $P<0.05$

图 4 DEX 药物处理原代肝脏细胞后不同时间点  $\alpha_{2A}$ -AR 表达水平变化情况

### 2.5 DEX 处理原代肝脏细胞后相关信号通路蛋白表达情况

Western blot 检测原代肝脏细胞中相关信号通路蛋白的表达情况,与对照组相比,DEX 药物处理后 P38 和 P65 的磷酸化水平均明显被抑制,提示 DEX 可能通过抑制 P38 MAPK 和 P65 NF- $\kappa$ B 的磷酸化水平调控肝脏细胞脂质代谢过程( $P<0.05$ )(图 5)。

## 3 讨论

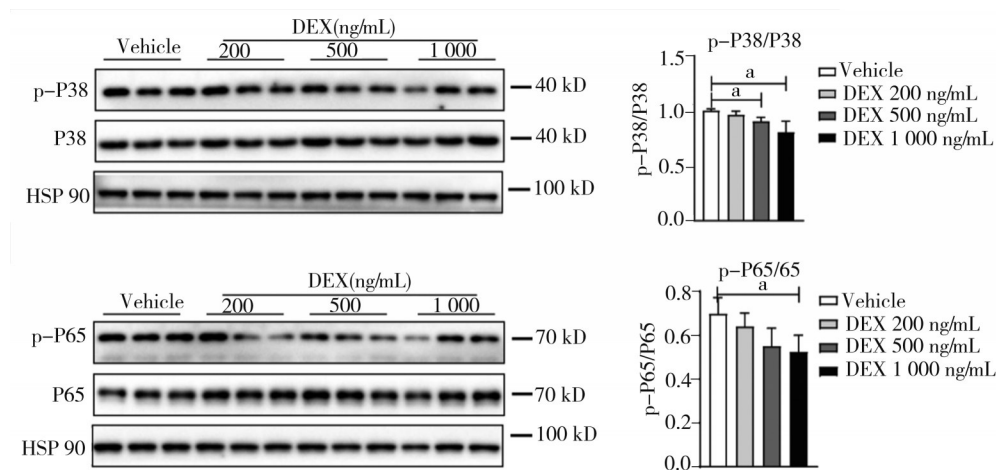
脂肪肝的发生通常是由代谢失衡导致肝细胞内甘油三酯和胆固醇等异常累积所致<sup>[16]</sup>,高水平的血脂可导致代谢综合征相关炎症<sup>[17]</sup>。本课题组前期研究发现 DEX 在高脂喂养诱导的小鼠脂肪肝中发挥保护作用<sup>[15]</sup>,本研究发现 DEX 药物处理原代肝细

胞后,肝细胞内脂质累积被明显抑制,进一步提示 DEX 药物对机体脂肪肝的保护作用可能是通过影响肝细胞内脂质代谢来实现。

肝脏中脂肪酸和甘油三酯的合成增加使肝脏中脂质异常累积是脂肪肝发生的重要原因之一,我们发现 DEX 药物处理后,可显著抑制脂肪酸和甘油三酯合成的关键基因,如 FASN, SCD1, ACC 和 PPAR  $\gamma$  等的 mRNA 水平。SCD1 是肝脏脂质从头合成的关键酶<sup>[18]</sup>,其表达失调与脂肪肝密切相关<sup>[19]</sup>。本研究发现 DEX 能够抑制 SCD1 的 mRNA 和蛋白水平。因此推测 DEX 可能主要通过抑制肝细胞中脂质的合成来抑制脂质积累,但 DEX 是否影响其他脂质代谢关键蛋白表达水平还有待于进一步探究。

研究发现,C/EBP  $\beta$  和 C/EBP  $\alpha$  可激活 PPAR  $\gamma$  的转录过程<sup>[20]</sup>,本研究中,DEX 药物处理后 C/EBP  $\beta$  和 C/EBP  $\alpha$  的蛋白水平被明显抑制,提示 DEX 药物可能通过抑制 C/EBP  $\beta$  和 C/EBP  $\alpha$  来抑制 PPAR  $\gamma$  的转录过程。此外,有报道 DEX 发挥其生理和药物作用主要通过激活  $\alpha_{2A}$ -ARs 来完成<sup>[21]</sup>。本研究同样发现 DEX 处理细胞后  $\alpha_{2A}$ -AR 水平先升高后降低趋势,提示 DEX 在肝细胞中可能同样通过  $\alpha_{2A}$ -AR 发挥作用。

研究表明,DEX 可通过激活或抑制 P38 MAPK 途径调节机体的炎症水平<sup>[22]</sup>。本研究结果显示,DEX 能够同时抑制肝细胞中 P38 和 P65 的磷酸化水平。与本课题组前期在小鼠体内发现 DEX 通过 MAPK 和 NF $\kappa$ B 信号通路调控  $\alpha_{2A}$ -AR 的研究结果一致,表明 DEX 可能通过 MAPK 和 NF $\kappa$ B 信号通路调控肝细胞脂质代谢,但 DEX 药物处理后,P38 MAPK



注:a,与正常对照组比较, $P<0.05$

图 5 各组原代肝脏细胞相关信号通路蛋白表达水平比较

和 P65 NF $\kappa$ B 信号通路与  $\alpha_2$ -AR 是否存在直接相互作用仍需要进一步深入研究。

近年来 DEX 药物的研究多集中在其对手术患者术中和术后的镇静、镇痛和抗焦虑等效果,本研究首次发现 DEX 可抑制肝细胞脂质累积并下调肝脏中脂质合成关键基因的表达,研究结果可能为指导肥胖相关脂肪肝患者临床用药,特别是肥胖合并脂肪肝患者的手术麻醉用药提供理论和实验依据,后续还将对本研究结论进行进一步论证。

## 参 考 文 献

- [1] Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*, 2019, 69(6):2672-2682.
- [2] Zhang X, Fan LN, Wu JF, et al. Macrophage p38 $\alpha$  promotes nutritional steatohepatitis through M1 polarization[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(1):163-174.
- [3] Marjot T, Moola A, Cobbold JF, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in adults: current concepts in etiology, outcomes, and management[J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(1):bnz009.
- [4] Jennison E, Patel J, Scroletti E, et al. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Postgrad Med J*, 2019, 95(1124):314-322.
- [5] Ross AP, Darling JN, Parent MB. Excess intake of fat and sugar potentiates epinephrine-induced hyperglycemia in male rats[J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(3):329-337.
- [6] Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines[J]. *Curr Mol Med*, 2009, 9(3):299-314.
- [7] Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(5):1343-1351.
- [8] Liu FF, Zhu SJ, Ni LF, et al. Dexmedetomidine alleviates insulin resistance in hepatocytes by reducing endoplasmic reticulum stress[J]. *Endocrine*, 2020, 67(1):87-94.
- [9] Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2001, 7(4):221-226.
- [10] Maagaard M, Barbateskovic M, Perner A, et al. Dexmedetomidine for the management of delirium in critically ill patients—a protocol for a systematic review[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2019, 63(4):549-557.
- [11] Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, et al. Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium. A randomized, placebo-controlled trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(9):1147-1156.
- [12] Zhang Y, Ran K, Zhang SB, et al. Dexmedetomidine may upregulate the expression of caveolin-1 in lung tissues of rats with sepsis and improve the short-term outcome[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(2):635-642.
- [13] 马立刚, 王哲银. 新型独特的  $\alpha_2$  受体激动药: 右美托咪定[J]. *中国基层医药*, 2012, 19(3):446-448.
- [14] Ma LG, Wang ZG. A novel and unique  $\alpha_2$  receptor agonist: dexmedetomidine[J]. *Chinese Journal of Primary Medicine*, 2012, 19(3):446-448.
- [15] 刘娜, 张晓岚, 梁传栋, 等. 肝纤维化过程中去甲肾上腺素各受体亚型表达的动态变化[J]. *中华肝脏病杂志*, 2009, 17(9):653-656.
- [16] Liu N, Zhang XL, Liang CD, et al. Dynamic changes of  $\alpha$ -AR,  $\beta_1$ -AR and  $\beta_2$ -AR expression during hepatic fibrogenesis[J]. *Chin J Hepatol*, 2009, 17(9):653-656.
- [17] Tao LF, Guo XL, 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.
- [18] Guo YJ, Yu JJ, Wang CX, et al. miR-212-5p suppresses lipid accumulation by targeting FAS and SCD1[J]. *J Mol Endocrinol*, 2017, 59(3):205-217.
- [19] Zhang X, Shen JY, Man K, et al. CXCL10 plays a key role as an inflammatory mediator and a non-invasive biomarker of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(6):1365-1375.
- [20] 郭福春, 王力强, 张静, 等. 二甲双胍联合 MCT1 抑制剂  $\alpha$ -氰基-4-羟基苯乙炔治疗小鼠 Lewis 肺癌的研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2013, 44(3):375-378.
- [21] Guo FC, Wang LQ, Zhang J, et al. Study on the anti-lewis lung carcinoma effect of metformin combined with MCT1 inhibitor CHC[J]. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2013, 44(3):375-378.
- [22] Frederico MJ, Vitto MF, Cesconetto PA, et al. Short-term inhibition of SREBP-1c expression reverses diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2011, 46(11):1381-1388.
- [23] Wu JS, Kao MH, Tsai HD, et al. *Clinacanthus nutans* mitigates neuronal apoptosis and ischemic brain damage through augmenting the C/EBP $\beta$ -driven PPAR- $\gamma$  transcription[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(7):5425-5438.
- [24] Bulow NMH, Colpo E, Duarte MF, et al. Inflammatory response in patients under coronary artery bypass grafting surgery and clinical implications: a review of the relevance of dexmedetomidine use[J]. *ISRN Anesthesiol*, 2014, 2014:1-28.
- [25] Liao ZX, Cao DX, Han X, et al. Both JNK and P38 MAPK pathways participate in the protection by dexmedetomidine against isoflurane-induced neuroapoptosis in the hippocampus of neonatal rats[J]. *Brain Res Bull*, 2014, 107:69-78.

(责任编辑:周一青)