

p57<sup>KIP2</sup>属于 CKIs 家族成员,它们的 N 末端含有与 CDKs 结合的区域,被发现可以抑制几乎所有的 cyclin-CDKs 复合物的激酶活性,进而抑制细胞周期 G1/S 的转变。为探讨 QL 方将 Hep1-6 细胞周期阻断在 G1/S 关卡的分子机制,我们检测了 QL 方对 CDK2、Cyclin E1、Rb 以及 p27<sup>KIP1</sup>、p57<sup>KIP2</sup>蛋白水平的影响。结果发现,QL 方显著下调了 CDK2 的蛋白水平,且呈现剂量依赖性。这与我们前期利用分子对接技术,筛选出 QL 方中黄芪、女贞子、白花蛇舌草和夏枯草的分子成分可以与 CDK2 有较强的结合作用相符<sup>[3]</sup>。此外我们还发现,QL 方也下调了 Cyclin E1 的蛋白水平和 Rb 的磷酸化水平,上调了 p27<sup>KIP1</sup>、p57<sup>KIP2</sup>的蛋白水平,这说明 QL 方不仅抑制了 Cyclin E-CDK2 复合物的生成,还通过正向调控 CKIs 抑制 Cyclin E-CDK2 复合物的激酶活性,进而抑制 Rb 的磷酸化,使得 E2F 不能发挥转录功能,细胞周期阻滞在 G0/G1 期。

可见,QL 方可以通过 Cyclin E1-CDK2-CKIs 通路,有效阻滞 Hep1-6 细胞周期的进程,抑制 Hep1-6 细胞的增殖。这一结论为 QL 方在临床上的运用提供有力的实验依据。

#### 参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3): 209-249.
- [2] 蔡立业. 扶正清解方加减对气阴两虚型胃癌根治术后化疗的临床疗效观察 [D]. 福建: 福建中医药大学, 2013.
- [3] 陈立武, 郑春松, 杜建. 用分子对接法探讨清热消痰饮的抑瘤作用机制 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12 (3): 324-328.
- [4] Chen X Z, Cao Z Y, Zhang Y Q, et al. Fuzheng Qingjie granules inhibit growth of hepatoma cells via inducing mitochondria-mediated apoptosis and enhancing immune function [J]. Integr Cancer Ther, 2017, 16 (3): 329-338.
- [5] Chen X Z, Li J N, Zhang Y Q, et al. Fuzheng Qingjie recipe induces apoptosis in HepG2 cells via P38 MAPK activation and the mitochondria-dependent apoptotic pathway [J]. Mol Med Rep, 2014, 9 (6): 2381-2387.
- [6] Kawabe T. G2 checkpoint abrogators as anticancer drugs [J]. Mol Cancer Ther, 2004, 3 (4): 513-519.
- [7] Lim S, Kaldis P. Cdk, cyclins and CKIs: roles beyond cell cycle regulation [J]. Development, 2013, 140 (15): 3079-3093.
- [8] Štefaníková A, Klacanová K, Pilchová I, et al. Cyclin-dependent kinase2 inhibitor SU9516 increases sensitivity of colorectal carcinoma cells Caco-2 but not HT29 to BH3 mimetic ABT-737 [J]. Gen Physiol Biophys, 2017, 36 (5): 539-547.
- [9] Tang J, Wang F, Cheng G, et al. Wilms' tumor 1-associating protein promotes renal cell carcinoma proliferation by regulating CDK2 mRNA stability [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37 (1): 40.

#### • 基础研究 •

## 右美托咪啶预处理对改善谷氨酸诱导神经元活化与小鼠焦虑样行为的研究

厦门大学附属福州第二医院麻醉科 (福州 350007) 陈晓梅 卢晨昕

**【摘要】** 目的 评价右美托咪啶预先处理改善谷氨酸诱导 HT22 神经元活化与小鼠焦虑样行为。方法 体外培养 HT22 神经元, 予 0、0.5、1、5、10、20 mM L-谷氨酸孵育 3、6、12、24 h, 采用 Calcein AM 染色检测细胞活率; 予 0.05 和 0.1  $\mu\text{g/mL}$  右美托咪啶 (Dex)、AMPA 受体拮抗剂 (DNXQ)、抗组胺剂哌罗克生 (Piperoxan) 预先处理 HT22 细胞后, 采用 1 mM 和 5 mM L-谷氨酸孵育 12 h, 检测乳酸脱氢酶 (LDH) 释放和活性氧 (ROS) 产生。基底外侧杏仁核内立体定位注射 L-谷氨酸诱导小鼠抑郁样行为, 予 1  $\mu\text{L}$  (50  $\mu\text{g/mL}$ )、1  $\mu\text{L}$  (100  $\mu\text{g/mL}$ ) Dex、DNXQ、Piperoxan 预先处理, 采用旷场和高架十字迷宫实验检测小鼠焦虑样行为。**结果** L-谷氨酸处理 HT22 细胞呈浓度和时间依赖性诱导细胞死亡; 与 CONT 组相比, Glu 组细胞内游离  $\text{Ca}^{2+}$  含量、LDH 释放率和 ROS+HT22 比例显著增高 ( $P<0.05$ ), 且可被 DNXQ 和 Dex 逆转 ( $P<0.05$ ); 与 Glu+Dex 组相比, Piperoxan 预先处理可逆转 Dex 对 HT22 的保护作用 ( $P<0.05$ )。与 CONT 组相比, Glu 组旷场中央区域活动时间百分比、高架十字迷宫开臂停留时间百分比和开臂进入次数百分比显著降低 ( $P<0.05$ ), 且可被 DNXQ 和 Dex 逆转 ( $P<0.05$ ); 与 Glu+Dex 组相比, Piperoxan 预先处理可逆转 Dex 的抗焦虑作用 ( $P<0.05$ )。**结论** Dex 通过激活  $\alpha_2$ -肾上腺素受体, 抑制谷氨酸诱导的胞内钙离子浓度升高、神经元过度活化和氧化应激, 并有效改善小鼠焦虑样行为的产生。

**【关键词】** 焦虑障碍; 谷氨酸; 右美托咪啶

**【中图分类号】** R614 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2022)01-0114-04

## Effect of dexmedetomidine premedication on neuronal activation and anxiety-like behavior induced by glutamine in mice

CHEN Xiaomei, LU Chenxin. Department of Anesthesiology, the Affiliated Fuzhou Municipal Second Hospital of Xiamen University, Fuzhou, Fujian 350007, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effect of dexmedetomidine (Dex) premedication on HT22 activation and anxiety-like behavior induced by glutamine in mice. **Methods** HT22 cells were culture in vitro and incubated with 0, 0.5, 1, 5, 10, and 20 mM L-glutamine for 3, 6, 12, 24 h. Calcein AM staining was applied to evaluate the cellular survival. Moreover, 0.05 and 0.1  $\mu\text{g/mL}$  Dex, DNQX, and Piperoxan were premedication for 60 min respectively, and 1 and 5 mM L-glutamine was applied to incubate for another 12 h, thereafter, and then LDH release and ROS production were detected. Mice were stereotactically injected with L-glutamine in the basolateral nucleus of amygdale to induce anxiety-like behavior. Premedication with 1  $\mu\text{L}$  (50  $\mu\text{g/mL}$ ), 1  $\mu\text{L}$  (100  $\mu\text{g/mL}$ ) Dex, DNQX, and Piperoxan were performed, and open field and elevated plus maze test were applied to evaluate the protective effect on reversing anxiety-like behavior. **Results** L-glutamine induced HT22 cell death in a dose- and time-dependent manner. Compared with CONT group, intracellular calcium concentration, LDH release, and ROS production were significantly increased ( $P < 0.05$ ), but reversed by Dex and DNQX premedication ( $P < 0.05$ ). Compared with Glu+Dex group, Piperoxan premedication reversed the protective effect of Dex on HT22 ( $P < 0.05$ ). Compared with CONT group, mice in Glu group presented decreased the percentage of time spent in the central zone in the open field test, as well as the percentage of time spent in the open arms and entries in the open arms in the elevated plus maze test ( $P < 0.05$ ), but reversed by Dex and DNQX premedication ( $P < 0.05$ ). Compared with Glu+Dex group, Piperoxan premedication reversed the anti-anxiety effect of Dex in mice ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Dex can inhibit glutamine-induced increase of intracellular calcium concentration, neuronal over-activation, oxidative stress in HT22 cell, and can improve anxiety-like behavior in mice via activation of  $\alpha_2$ -adrenergic receptor.

**【Key words】** anxiety-like behavior; glutamine; dexmedetomidine

基底外侧杏仁核 (basolateral nucleus of amygdale, BLA) 内单胺类递质失衡导致神经元异常活化是引起焦虑等情绪障碍的关键原因之一<sup>[1]</sup>。研究表明, 焦虑障碍患者和动物 BLA 内谷氨酸含量增加, 且伴随神经元异常活化<sup>[2-3]</sup>。右美托咪啶 (dexmedetomidine, Dex) 是一种高选择性  $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动剂, 在镇静、镇痛和脏器保护方面发挥重要作用<sup>[4-5]</sup>, 但其改善焦虑障碍的神经机制尚不完全清楚。本研究评价 Dex 改善小鼠焦虑障碍的作用与机制, 为焦虑障碍的临床治疗提供新思路。

### 1 材料与方法

**1.1 细胞培养与药物处理:** HT22 细胞系按  $2 \times 10^5$ /孔或  $4 \times 10^4$ /孔的密度接种于含 1 mL 或 0.5 mL DMEM 完全培养基 (Gibco, 含 10% 胎牛血清和 1% 双抗) 的 24 孔板或 96 孔板。当细胞生长达 80% 密度时, 予 0、0.5、1、5、10、20 mM L-谷氨酸 (Sigma-Aldrich) 孵育 3、6、12、24 h, 采用 Calcein AM 染色检测细胞活率。各组细胞预先处理 30 min 后药物孵育 12 h<sup>[6-8]</sup>。Glu 组采用 1 mM 和 5 mM L-谷氨酸孵育 12 h; Dex 组采用 0.1  $\mu\text{g/mL}$  Dex 孵育 30 min; Glu+Dex 1 组采用 0.05  $\mu\text{g/mL}$  Dex 预先处理 30 min 后, 采用 5 mM L-谷氨酸孵育 12 h; Glu+Dex 2 组采用 0.1  $\mu\text{g/mL}$  Dex 预先处理 30 min 后, 采用 5 mM L-谷氨酸孵育 12 h; Glu+DNQX 组采用 100  $\mu\text{M}$  AMPA 受体拮抗剂 (DNQX) 预先处理 30 min 后, 采用 5 mM L-谷氨酸孵育 12 h; Glu+Dex+Pip 组采用 50  $\mu\text{M}$  抗组胺剂哌罗克生 (Piperoxan) 和 0.1  $\mu\text{g/mL}$  Dex 预先处理 30 min 后, 采用 5 mM L-谷氨酸孵育 12 h。

**1.2 Calcein AM 染色:** HT22 细胞处理后, 按 1 : 200 加入 Calcein AM 染色液 37  $^{\circ}\text{C}$  避光孵育 30 min, 离心后用 400  $\mu\text{L}$  工作液重悬细胞, 采用流式细胞分析仪 (CytoFlex S, Beck-

man) 检测 Calcein AM+细胞比例。

**1.3 乳酸脱氢酶释放:** HT22 细胞饥饿处理后按试剂盒操作说明依此加入乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 释放试剂, 继续培养于含 5%  $\text{CO}_2$  的细胞培养箱中 60 min, 采用酶标仪进行样品测定。

**1.4 活性氧探针染色:** HT22 细胞处理后, 按 1 : 1 000 加入活性氧 (ROS) ROS-DCFH 探针 37  $^{\circ}\text{C}$  避光孵育 30 min, 离心后用 400  $\mu\text{L}$  工作液重悬细胞, 采用流式细胞分析仪检测 ROS+细胞比例。

**1.5 实验动物:** 雄性 C57BL/6J 小鼠, 体质量 18~22 g, 来自厦门市翔安区厦大实验动物中心, 许可证号 SYXX (闽) 2018-0010 质量合格证号。小鼠恒温恒湿饲养于 (22 $\pm$ 2) $^{\circ}\text{C}$  环境中, 保证 12 h/12 h 明暗光照循环, 实验过程中动物可自由摄取水和食物。所有实验均在厦门大学附属福州第二医院动物伦理委员会批准下进行。

**1.6 脑立体定位注射与药物处理:** 小鼠经 2% 异氟醚 (深圳市瑞沃德生命科技有限公司, 中国) 麻醉后, 头部剃毛消毒, 固定于立体定位仪, 于双侧 BLA 处 (前囟点后 1.22 mm, 双侧旁开 2.80 mm) 颅骨钻孔, 并置入玻璃电极至颅骨下 4.75 mm。各组小鼠于 10 min 内匀速序贯泵注 1  $\mu\text{L}$  药物。注射完毕后常规饲养 24 h。CONT 组小鼠 10 min 内匀速泵注 1  $\mu\text{L}$  生理盐水; Dex 组小鼠 10 min 内匀速泵注 1  $\mu\text{L}$  Dex (100  $\mu\text{g/mL}$ ); Glu 组小鼠 10 min 内匀速泵注 1  $\mu\text{L}$  生理盐水 30 min 后, 10 min 内匀速泵注 1  $\mu\text{L}$  L-谷氨酸 (5 mM); Glu+Dex 1 组小鼠 10 min 内匀速泵注 1  $\mu\text{L}$  Dex (50  $\mu\text{g/mL}$ ) 30 min 后, 10 min 内匀速泵注 1  $\mu\text{L}$  L-谷氨酸 (5 mM); Glu+Dex 2 组小鼠 10 min 内匀速泵注 1  $\mu\text{L}$  Dex (100  $\mu\text{g/mL}$ ) 30 min 后, 10 min 内匀速泵注 1  $\mu\text{L}$  L-谷氨酸 (5 mM); Glu+DNQX 组小鼠 10 min 内匀速泵注 1  $\mu\text{L}$  DN-

QX (100  $\mu$ M) 30 min 后, 10 min 内匀速泵注 1  $\mu$ L L-谷氨酸 (5 mM); Glu+Dex+Piperoxan 组小鼠 10 min 内匀速泵注 1  $\mu$ L Piperoxan (50  $\mu$ M) 和 Dex (100  $\mu$ g/mL) 30 min 后, 10 min 内匀速泵注 1  $\mu$ L L-谷氨酸 (5 mM)。各组小鼠注射完毕后, 缝皮消毒, 常规饲养 24 h。

**1.7 旷场:** 小鼠适应环境 30 min 后置于自发活动箱 (50 cm $\times$ 50 cm $\times$ 50 cm) 内中央区域, 记录小鼠 10 min 内自发活动 (Noldus EthoVision XT), 并计算活动总路程和中央区域活动时间百分比 (中央区域活动时间百分比=中央区域活动时间/旷场内活动时间 $\times$ 100%)。

**1.8 高架十字迷宫:** 小鼠适应环境 30 min 后置于高架十字迷宫中央平台, 鼠头朝向开臂, 记录小鼠 10 min 内自发活动 (Noldus EthoVision XT), 并计算开臂停留时间百分比 [开臂停留时间百分比= (开臂停留时间) / (开臂停留时间+闭臂停留时间)  $\times$  100%] 和开臂进入次数百分比 [开臂进入次数百分比=开臂进入次数/ (开臂进入次数+闭臂进入次数)  $\times$  100%]。

**1.9 统计学分析:** 采用 GraphPad Prism 8.0 统计软件进行分析。符合标准正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示, 组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 Bonferroni's post hoc 检验, 生存率采用 Kaplan-Meier 生存分析。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 L-谷氨酸对 HT22 细胞死亡的影响:** 梯度 L-谷氨酸处理 HT22 细胞呈浓度和时间依赖性诱导细胞死亡, 其存活率分别为 (94.0 $\pm$ 3.6)%、(91.0 $\pm$ 5.5)%、(80.0 $\pm$ 6.3)% 和 (68.0 $\pm$ 10.7)%、(30.0 $\pm$ 8.8)%, 确定后续 L-谷氨酸孵育浓度为 1 mM 和 5 mM, 孵育时间 12 h。

**2.2 L-谷氨酸对 HT22 细胞氧化应激的影响:** 与 CONT 组相比, Glu 组细胞内游离  $Ca^{2+}$  含量、LDH 释放率和 ROS+HT22 比例显著增高 ( $P < 0.05$ ); 0.1 和 0.05  $\mu$ g/mL Dex 预先处理 30 min 后, 可显著降低 L-谷氨酸诱导的细胞活化和氧化应激 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 各组神经元活性与氧化应激的比较 ( $n=6$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

指标	CONT 组	Dex 组	Glu 组	Glu+Dex 1 组	Glu+Dex 2 组
游离 $Ca^{2+}$ 含量	2 306.33 $\pm$ 130.85	2 167.67 $\pm$ 113.58	2 737.67 $\pm$ 96.09 <sup>#</sup>	2 642.00 $\pm$ 104.93 <sup>*</sup>	2 444.33 $\pm$ 86.40 <sup>*</sup>
LDH 释放率/%	4.10 $\pm$ 0.91	4.12 $\pm$ 0.68	11.07 $\pm$ 1.94 $\Delta$	8.47 $\pm$ 2.04 <sup>*</sup>	6.42 $\pm$ 0.96 <sup>*</sup>
ROS+HT22/%	9.60 $\pm$ 0.40	7.56 $\pm$ 0.49	74.91 $\pm$ 4.01 <sup>*</sup>	55.72 $\pm$ 0.93 <sup>*<math>\Delta</math></sup>	29.54 $\pm$ 1.24 <sup>*<math>\Delta</math></sup>

注: \* 表示  $P < 0.05$ , # 表示  $P < 0.01$ ,  $\Delta$  表示  $P < 0.001$ 。

**2.3 DNQX 和 Pip 预处理对 L-谷氨酸对 HT22 氧化应激的影响:** 与 Glu 组相比, 100  $\mu$ M DNQX 和 0.1  $\mu$ g/mL Dex 预先处理 HT22 细胞均可有效抑制 L-谷氨酸诱导的细胞活化

和氧化应激 ( $P < 0.05$ ); 而 50  $\mu$ M Piperoxan 预先处理后可逆转 Dex 对 HT22 的保护作用 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 各组神经元活性与氧化应激的比较 ( $n=6$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

指标	CONT 组	Glu 组	Glu+DNQX 组	Glu+Dex 组	Glu+Dex+Pip 组
游离 $Ca^{2+}$ 含量	2 205.33 $\pm$ 129.47	2 746.00 $\pm$ 148.46 <sup>#</sup>	2 130.00 $\pm$ 84.72 <sup>*<math>\Delta</math></sup>	2 208.67 $\pm$ 171.28 <sup>*<math>\Delta</math></sup>	2 656.67 $\pm$ 172.57 <sup>*<math>\Delta</math></sup>
LDH 释放率/%	3.98 $\pm$ 0.63	11.66 $\pm$ 1.74 $\Delta$	4.97 $\pm$ 1.30 $\Delta$	5.49 $\pm$ 0.82 <sup>#</sup>	10.75 $\pm$ 1.27 <sup>*<math>\Delta</math></sup>
ROS+HT22/%	11.45 $\pm$ 0.60	69.74 $\pm$ 1.12 $\Delta$	33.49 $\pm$ 2.49 $\Delta$	20.10 $\pm$ 1.38 $\Delta$	61.83 $\pm$ 1.18 $\Delta$

注: \* 表示  $P < 0.05$ , # 表示  $P < 0.01$ ,  $\Delta$  表示  $P < 0.001$ 。

**2.4 Dex 预先处理对 L-谷氨酸诱导小鼠焦虑行为的影响:** 与 CONT 组相比, BLA 内定位注射 Glu 可有效诱导小鼠焦虑样行为, 表现为旷场中央区域活动时间百分比、高架十字

迷宫开臂停留时间百分比和开臂进入次数百分比显著降低 ( $P < 0.05$ ), 0.1  $\mu$ g 和 0.05  $\mu$ g Dex 预先处理均可有效逆转小鼠的焦虑样行为 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 各组小鼠焦虑样行为学的比较 ( $n=6$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

指标	CONT 组	Dex 组	Glu 组	Glu+Dex 1 组	Glu+Dex 2 组
旷场 活动总路程/cm	2 296.88 $\pm$ 259.80	2 689.25 $\pm$ 269.08	2 337.81 $\pm$ 677.00	2 246.11 $\pm$ 331.26	2 360.41 $\pm$ 844.72
中央区域活动时间百分比/%	20.68 $\pm$ 3.53	21.85 $\pm$ 2.60	10.61 $\pm$ 1.62 <sup>*</sup>	15.56 $\pm$ 2.53 <sup>*<math>\Delta</math></sup>	22.60 $\pm$ 3.69 <sup>*<math>\Delta</math></sup>
高架十 开臂停留时间百分比/%	22.69 $\pm$ 3.95	22.26 $\pm$ 2.15	9.88 $\pm$ 1.48	14.26 $\pm$ 1.75	20.93 $\pm$ 1.87
字迷宫 开臂进入次数百分比/%	21.28 $\pm$ 2.47	22.93 $\pm$ 2.41	10.91 $\pm$ 2.26	15.14 $\pm$ 2.52	22.15 $\pm$ 2.72

注: \* 表示  $P < 0.05$ , # 表示  $P < 0.01$ ,  $\Delta$  表示  $P < 0.001$ 。

**2.5 DNQX 和 Pip 预先处理对 L-谷氨酸诱导小鼠焦虑行为的影响:** 与 Glu 组相比, DNQX 和高剂量 Dex 均可有效改

善小鼠焦虑样行为 ( $P < 0.05$ ), 而 Pip 预先处理后可有效逆转 Dex 对小鼠焦虑样行为学的改善作用 ( $P < 0.05$ )。见

表 4。

表 4 各组小鼠焦虑样行为学的比较 ( $n=6$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

指标	CONT 组	Glu 组	Glu+DNQX 组	Glu+Dex 组	Glu+Dex+Pip 组
旷场 活动总路程/cm	2 271.94±565.36	2 146.77±277.21	2 177.20±332.70	1 886.40±405.54	2 106.56±476.74
中央区域活动时间百分比/%	24.45±2.45	14.73±4.09 *	23.49±3.33 *	23.72±2.93 *	11.35±2.43 *
高架十 开臂停留时间百分比/%	23.49±2.61	9.19±1.85 *	24.51±3.87 *	22.06±3.02 *	15.52±2.43 * #
字迷宫 开臂进入次数百分比/%	24.74±2.38	12.57±2.40 *	23.45±2.63 *	23.61±1.63 *	14.86±4.20 * #

注: \* 表示  $P<0.001$ , # 表示  $P<0.01$ 。

### 3 讨论

焦虑障碍是临床常见且治疗棘手的神经精神障碍之一, 脑内神经递质, 如谷氨酸失衡是导致焦虑、抑郁等神经精神障碍的主要因素。代谢型谷氨酸受体, 如 AMPA 受体和 NMDA 受体等广泛分布于中枢神经系统中的边缘系统及其周围脑区。前期动物研究表明, 采用基因敲除及调控的方式抑制 NMDA 受体和/或 AMPA 受体介导的神经元过度活化, 可有效改善焦虑障碍的症状<sup>[9-10]</sup>。此外, 临床研究也证实, 伴随焦虑障碍的患者脑脊液谷氨酸浓度显著升高, 海马、杏仁核、前扣带回、前额叶皮层和岛叶等脑区神经元兴奋性网络连接增强, 使用谷氨酸受体拮抗剂治疗后可显著改善焦虑障碍症状<sup>[11-12]</sup>。

谷氨酸与其受体相互作用后, 可诱导钙离子内流和胞内钙离子浓度增加, 引起一系列细胞生理学改变, 包括胞内信号转导通路激活、线粒体氧化应激、神经炎症等。本研究结果证实, 谷氨酸可诱导 HT22 神经元胞内钙离子水平、LDH 释放和 ROS 产生增加, 提示谷氨酸可诱导神经元活化和氧化应激的产生, 且该现象可被 DNQX 所拮抗; 动物实验结果也提示, BLA 内立体定位注射谷氨酸可有效诱导小鼠焦虑样行为的产生; 而采用谷氨酸受体拮抗剂 DNQX 预先处理后, 可显著逆转小鼠的焦虑样行为; Dex 预先处理可有效抑制谷氨酸诱导的 HT22 活化和氧化应激, 且该作用可被  $\alpha_2$ -肾上腺素受体拮抗剂 Pip 逆转; 动物实验也证实, Dex 预先处理可有效改善小鼠焦虑样行为, 且该保护效应可被 Pip 抵消, 提示  $\alpha_2$ -肾上腺素受体具有改善焦虑样情绪障碍的作用。

综上, Dex 可通过激活  $\alpha_2$ -肾上腺素受体, 抑制代谢型谷氨酸受体激活介导的胞内钙离子浓度升高、神经元过度活化和氧化应激, 并有效改善小鼠焦虑样行为的产生。

### 参考文献

- [1] Sharp B M. Basolateral amygdala, nicotinic cholinergic receptors, and nicotine: pharmacological effects and addiction in animal models and humans [J]. Eur J Neurosci, 2019, 50 (3): 2247-2254.
- [2] Chávez-Pichardo M E, Reyes-Bravo D Y, Mendoza-Trejo M S, et al. Brain alterations in GABA, glutamate and glutamine markers after chronic atrazine exposure in the male albino rat [J]. Arch Toxicol, 2020, 94 (9): 3217-3230.
- [3] Legarreta M D, Sheth C, Prescott A P, et al. An exploratory proton MRS examination of gamma-aminobutyric acid, glutamate, and glutamine and their relationship to affective aspects of chronic pain [J]. Neurosci Res, 2021 (163): 10-17.
- [4] Govêia C S, Miranda D B, Oliveira L V B, et al. Dexmedetomidine reduces postoperative cognitive and behavioral dysfunction in adults submitted to general anesthesia for non-cardiac surgery: meta-analysis of randomized clinical trials [J]. Braz J Anesthesiol, 2021, 71 (4): 413-420.
- [5] Lankadeva Y R, Shehabi Y, Deane A M, et al. Emerging benefits and drawbacks of  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists in the management of sepsis and critical illness [J]. Br J Pharmacol, 2021, 178 (6): 1407-1425.
- [6] Cai Y, Ford C P. Dopamine cells differentially regulate striatal cholinergic transmission across regions through corelease of dopamine and glutamate [J]. Cell Rep, 2018, 25 (11): 3148-3157.
- [7] Lee S H, Govindaiah G, Cox C L. Selective excitatory actions of DNQX and CNQX in rat thalamic neurons [J]. J Neurophysiol, 2010, 103 (4): 1728-1734.
- [8] Viemari J C, Bévençut M, Coulon P, et al. Nasal trigeminal inputs release the A5 inhibition received by the respiratory rhythm generator of the mouse neonate [J]. J Neurophysiol, 2004, 91 (2): 746-758.
- [9] Horváth H R, Fazekas C L, Balázsfi D, et al. Contribution of vesicular glutamate transporters to stress response and related psychopathologies: studies in vGluT3 knockout mice [J]. Cell Mol Neurobiol, 2018, 38 (1): 37-52.
- [10] Dygalo N N, Lanshakov D A, Komysheva N P, et al. Chemo-genetic activation of glutamatergic neurons in the juvenile rat cortex reduces anxiety [J]. Dokl biochem biophys, 2020, 490 (1): 16-18.
- [11] Arnold P D, Rosenberg D R, Mundo E, et al. Association of a glutamate (NMDA) subunit receptor gene (GRIN2B) with obsessive-compulsive disorder: a preliminary study [J]. Psychopharmacology (Berl), 2004, 174 (4): 530-538.
- [12] Palucha A, Pilc A. Metabotropic glutamate receptor ligands as possible anxiolytic and antidepressant drugs [J]. Pharmacol Ther, 2007, 115 (1): 116-147.