

退管者若把握不好, 很容易造成管道脱出, 使术者处于非常被动的境地, 尤其是遇到对呼吸机要求较高者和急性呼吸窘迫综合征患者, 大大增加了死亡风险。而在一些肥胖、颈部粗短、甲状腺肿大、凝血功能轻微异常的气管切开患者, 应用有一定局限性, 操作风险相对更高^[5]。如加入纤维支气管镜辅助, 则弥补了其不可直视、盲操作风险, 可在直视下监视操作过程, 避免了不必要操作失误及损伤, 减少了术后并发症的发生。在纤维支气管镜的引导下为患者开展经皮扩张切开术治疗, 整个操作是在纤维支气管镜的直视下开展, 其光源有利于明确穿刺部位, 使穿刺成功率有效提升, 从而大大节省了手术时间, 且通过纤维支气管镜能够确认穿刺针及导丝是否处于气道当中, 能够有效防止出现穿刺过深的问题, 纤维支气管镜引导扩张钳位于气管的中线位置, 能够防止扩张器对于气管后壁黏膜的损伤, 防止出现扩张不够的问题, 整个操作的准确性得到了明显提升, 能够有效减少各种并发症的发生率。本研究结果也证实开展 FBPDT 治疗的患者数量有逐年上升的趋势, 且并发症发生率明显低于其他两种术式。

综上所述, FBPDT 组、PDT 组患者的手术时间短于 OT 组, 术中出血量少于 OT 组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。FBPDT 组患者的手术时间、出血量与 PDT 比较, 差异无统

计学意义 ($P > 0.05$); PDT 组患者并发症发生率均少于 OT 组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。FBPDT 组患者术后无一例并发症; 2018—2020 年, OT 术式有逐年递减趋势, 所占比例逐年降低, 而 PDT 例数逐渐上升, 所占比例逐年增高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。FBPDT 数量亦逐年升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。由此可见, 在重症气管切开困难患者中, FBPDT 的应用价值显著。

〔参考文献〕

- (1) 孙雪东, 孟东亮, 严一核, 等. 超声定位纤维支气管镜引导下经皮扩张气管切开术在高呼末正压患者中的应用 (J). 浙江医学, 2021, 43(6): 645-648.
- (2) 付茂亮, 张娜娜, 刘紫薇, 等. 超声评估纤维支气管镜引导下气管切开的临床研究 (J). 中华危重病急救医学, 2020, 32(8): 1013-1015.
- (3) 喻玫, 查蓉珍. 重症颅脑损伤气管切开患者早期采用纤维支气管镜吸痰与浅部吸痰相结合效果 (J). 中国伤残医学, 2020, 28(11): 87-88.
- (4) 陈义富. 纤维支气管镜在危重病患者气道管理中的应用 (J). 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(15): 140-142.
- (5) 郁华芳. 纤维支气管镜吸痰在重型颅脑损伤患者气管切开治疗中的应用及护理 (J). 特别健康, 2019, 19(15): 139-140.

〔文章编号〕 1007-0893(2021)23-0004-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.23.002

从脑脊液自噬水平探讨右美托咪定缓解老年大鼠麻醉后认知功能障碍的机制

帅 兵¹ 柯毓文¹ 杨新平¹ 刘志恒¹ 严彦念²

(1. 深圳市第二人民医院, 深圳大学第一附属医院, 广东 深圳 518035; 2. 暨南大学附属第一医院, 广东 广州 510630)

〔摘要〕 **目的:** 从脑脊液自噬水平探讨右美托咪定缓解老年大鼠全身麻醉后认知功能障碍的机制。 **方法:** 选取 40 只大鼠随机分为四组 (每组 10 只), 对照组、异丙酚组 (腹腔注射 $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 异丙酚)、 $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 右美托咪定组 (腹腔注射 $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 异丙酚+腹腔注射 $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 右美托咪定)、 $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 右美托咪定组 (腹腔注射 $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 异丙酚+腹腔注射 $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 右美托咪定)。对其进行 Morris 水迷宫 (MWM) 实验, 测试其认知功能, 抽取脑脊液进行 Western blot 和免疫荧光染色分析。 **结果:** 在麻醉后第 6 天, 异丙酚暴露可导致自噬减少, 而右美托咪定组可恢复受损的自噬通量。采用免疫荧光法分析微管相关蛋白 1 轻链 3B (LC3B) 在脑脊液中的表达, 结果显示异丙酚组大鼠 LC3B 染色较其他三组明显减少, 与 Western blot 分析结果一致。与异丙酚组相比, $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 右美托咪定组和 $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 右美托咪定组的 LC3B 染色均明显增加, 与 Western blot 的结果一致。 **结论:** 右美托咪定对老年大鼠全身麻醉所致学习记忆障碍有一定的改善作用, 这种改善作用与老年大鼠脑脊液自噬抑制的上调有关。

〔关键词〕 右美托咪定; 脑脊液; 自噬; 认知功能障碍; 老年大鼠

〔中图分类号〕 R 971⁺.2 〔文献标识码〕 A

〔收稿日期〕 2021-09-16

〔基金项目〕 深圳市科技创新项目资助课题 (GJHZ20180926170402056)

〔作者简介〕 帅兵, 男, 主治医师, 主要从事心血管手术麻醉工作。

Study on the Mechanism of Dexmedetomidine in the Mechanism of Dexmedetomidine in Alleviating Cognitive Dysfunction in Aged Rats after Anesthesia from the Level of Cerebrospinal Fluid Autophagy

SHUAI Bing¹, KE Yu-wen¹, YANG Xin-ping¹, LIU Zhi-heng¹, YAN Yan-nian²

(1. The Second People's Hospital of Shenzhen, The First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Guangdong Shenzhen 518035; 2. The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangdong Guangzhou 510630)

(Abstract) **Objective** To explore the mechanism of dexmedetomidine in alleviating cognitive dysfunction in aged rats after anesthesia from the level of cerebrospinal fluid autophagy. **Methods** 40 rats were randomly divided into four groups (10 rats in each group), control group, propofol group (pro group, intraperitoneal injection of 80 mg · kg⁻¹ propofol), PRO+10 μg · kg⁻¹ dexmedetomidine group (intraperitoneal injection of 80 mg · kg⁻¹ propofol+intraperitoneal injection of 10 μg · kg⁻¹ dexmedetomidine), PRO+20 μg · kg⁻¹ dexmedetomidine group (intraperitoneal injection of 80 mg · kg⁻¹ propofol+intraperitoneal injection of 20 μg · kg⁻¹ dexmedetomidine). The cognitive function was tested by Morris water maze (MWM), test and the cerebrospinal fluid (CSF) was extracted for Western blot and immunofluorescence analysis. **Results** In this study, the results showed that propofol exposure on the 6th day after anesthesia reduced the autophagy, while dexmedetomidine restored impaired autophagic energy. The expression of LC3B in cerebrospinal fluid was analyzed by immunofluorescence. It was found that the staining of LC3B in PRO group was significantly lower than that in other three groups, which was consistent with the quantitative analysis of Western blot. Compared with PRO group, LC3B staining increased significantly in 10 μg · kg⁻¹ dexmedetomidine group and 20 μg · kg⁻¹ dexmedetomidine group, which was consistent with Western blot. **Conclusion** Dextrometridine can improve the learning and memory impairment induced by anesthesia in aged rats, which is related to the up-regulation of the inhibition of cerebrospinal fluid autophagy in aged rats.

(Key Words) Dexmedetomidine; Cerebrospinal fluid; Autophagy; Cognitive dysfunction; Aged rat

术后认知功能障碍通常被描述为术后患者认知功能下降,被认为是手术后的一个重要临床并发症^[1]。它可以影响任何年龄段的患者,但主要是老年患者,这会延长患者的住院时间,延迟康复,增加住院费用,增加发病率和早期死亡率^[2-5]。老年患者中认知功能减退的比例较高,而临床上尚无有效的干预措施以防止术后认知功能障碍。

自噬是一个分解代谢过程,在这个过程中,错误折叠或聚集的蛋白质、脂质和细胞器被双膜囊泡吞噬,以平衡它们在细胞中的合成^[6-8]。目前,关于自噬与术后认知功能障碍之间联系的研究非常缺乏,右美托咪定麻醉是否能调节大脑的自噬还研究甚少。右美托咪定,一种传统的镇静药物,最近被证明具有神经保护作用,可以改善手术应激引起的抑郁和焦虑样行为并可减轻脂多糖诱导的小鼠血脑屏障功能障碍^[9-11]。然而,右美托咪定是否能通过调节老年大鼠自噬来减轻认知改变的研究甚少。本研究初步探讨了右美托咪定对异丙酚诱导的空间学习记忆改变的影响及其与自噬的关系。

1 材料与方法

1.1 实验动物

实验用 20 个月大的雄性 SD 大鼠,体质量 400 ~ 450 g,来自中山大学北校区动物实验中心。动物在 12 h 的光/暗循环(7:00 灯亮)下自由进食和饮水,并在实验操作前 1 周适应环境。实验过程中,饲养,干预,牺牲等均严格遵守动物福利与伦理准则和指南的相关规定。

1.2 实验程序

为了探究右美托咪定(扬子江药业集团有限公司,国药

准字 H20183220) 是否能减轻异丙酚(北京费森尤斯卡比医药有限公司,国药准字 J20171055) 引起的认知功能改变,40 只大鼠随机分为四组(每组 10 只):对照组、异丙酚组、10 μg · kg⁻¹ 右美托咪定组、20 μg · kg⁻¹ 右美托咪定组。对照组腹腔注射等量的脂质;异丙酚组腹腔注射 80 mg · kg⁻¹ 异丙酚,10 μg · kg⁻¹ 右美托咪定组在腹腔注射 80 mg · kg⁻¹ 异丙酚前 1 h 腹腔注射 10 μg · kg⁻¹ 右美托咪定;20 μg · kg⁻¹ 右美托咪定组腹腔注射 80 mg · kg⁻¹ 异丙酚前 1 h 腹腔注射 20 μg · kg⁻¹ 右美托咪定。在给药前 1 h,对照组和异丙酚组均腹腔注射不含右美托咪定的等容量 0.9% 氯化钠注射液。

1.3 Morris 水迷宫实验

在药物注射结束 24 h 后,进行 Morris 水迷宫(Morris water maze, MWM) 测试,以测试认知功能^[12]。简言之,在一个地点航行试验中,大鼠连续 5 d 每日接受 4 次训练实验。在每次实验中,大鼠被放置在面向迷宫墙壁的水中,在四个等距的起始位置(北、南、东或西)中的一个。每只大鼠被允许 120 s 定位在水面以下 1 cm 处的平台上。记录平台定位时间(逃逸潜伏期,定义为 120 s 的截止时间)和游泳速度。第 6 天,取下平台,让每只大鼠在池中游泳 2 min(探针试验)。记录大鼠穿越原平台位置的次数和在目标象限内的总时间。

1.4 Western blot 分析

动物完成行为测试后,立即抽取脑脊液。Western blot 检测脑脊液中自噬标记物。简言之,脑脊液被均匀化并在裂解缓冲液中离心,上清液的总蛋白浓度用二喹啉甲酸(bicinchoninic acid, BCA) 法测定。用 10% SDS-PAGE

凝胶将 90 μg 蛋白质装入 BeSLN 1, 并在 15 % 丙烯酰胺凝胶上分离微管相关蛋白 1 轻链 3B (microtubule-associated protein 1 light chain 3B, LC3B), 转移到硝酸纤维素膜上, 随后得到第一抗体。使用抗-LC3B、抗-Beclin 1。用荧光标记的二级抗体孵育膜。在奥德赛红外成像系统中通过扫描膜观察免疫反应性。

1.5 免疫荧光染色

免疫荧光染色法测定内源性 LC3b 总蛋白水平。先将脑脊液用 4 % 多聚甲醛固定, 30 % 蔗糖冷冻保护。在 -20 °C 下用徕卡低温恒温器进行冷冻切片。收集 20 μm 厚的冠状脑脊液切片, 用 LC3B 一级抗体孵育, 用 Alexa Fluor 488 结合二级抗体孵育。对细胞核进行复染。图像用徕卡共焦荧光显微镜采集。笔者分析了脑脊液 CA1 区, 因为它在记忆形成中起着重要作用 [13]。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验,

P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 四组大鼠不同时间点 MWM 实验结果的比较

为了探讨右美托咪定预处理是否改善异丙酚在老年大鼠中的认知缺陷, 本研究通过 MWM 实验评估了大鼠麻醉后的行为学改变。在麻醉后第 1 天至第 5 天, 分别观察了右美托咪定组对老年大鼠异丙酚暴露认知功能损害的影响, 两组因素 (治疗) 和重复因素 (时间) 均显著影响逃避潜伏期, 各组间无明显交互作用。异丙酚暴露后, 右美托咪定显著降低了异丙酚引起的逃避潜伏期 (*P* < 0.05, 表 1), 四组游泳速度无显著性差异 (*P* > 0.05, 表 2), 在学习结束时进行了一项探针试验, 以评估保留记忆。在 10 μg · kg⁻¹ 右美托咪定和 20 μg · kg⁻¹ 右美托咪定组中, 目标象限花费的时间更长 (*P* < 0.05, 表 3), 平台交叉口的数量大于异丙酚组 (*P* < 0.05, 表 3), 这意味着使用 10 μg · kg⁻¹ 或 20 μg · kg⁻¹ 右美托咪定预处理可减少认知损害。

表 1 麻醉对老年大鼠逃避潜伏期的影响 (n = 10, $\bar{x} \pm s$, s)

组 别	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
对照组	76.12 ± 5.21	49.85 ± 4.68	45.23 ± 4.10	34.52 ± 4.31	19.56 ± 2.52
异丙酚组	106.53 ± 8.22	60.43 ± 5.54	55.22 ± 5.21	42.35 ± 3.82	25.52 ± 3.53
10 μg · kg ⁻¹ 右美托咪定组	88.52 ± 6.21 ^a	54.21 ± 4.42 ^a	45.61 ± 3.42 ^a	35.22 ± 3.20 ^a	19.93 ± 2.75 ^a
20 μg · kg ⁻¹ 右美托咪定组	89.91 ± 5.53 ^a	56.35 ± 6.23 ^a	47.50 ± 2.96 ^a	36.63 ± 3.71 ^a	21.09 ± 3.68 ^a

与异丙酚组比较, ^a*P* < 0.05

表 2 麻醉对老年大鼠游泳速度的影响 (n = 10, $\bar{x} \pm s$, cm · s⁻¹)

组 别	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
对照组	26.16 ± 3.24	19.86 ± 2.40	21.25 ± 2.13	24.53 ± 2.30	27.50 ± 3.24
异丙酚组	26.51 ± 2.32	18.42 ± 1.98	20.23 ± 2.21	25.32 ± 1.81	25.51 ± 1.93
10 μg · kg ⁻¹ 右美托咪定组	28.50 ± 2.21	19.21 ± 2.43	20.64 ± 2.40	25.26 ± 2.35	26.89 ± 2.51
20 μg · kg ⁻¹ 右美托咪定组	29.91 ± 3.52	19.32 ± 2.61	21.52 ± 2.82	26.63 ± 2.22	25.09 ± 2.62

表 3 右美托咪定对异丙酚引起的靶向停留时间和平台交叉次数的影响 (n = 10, $\bar{x} \pm s$)

组 别	靶向停留时间 /s	平台交叉次数 / 次
对照组	42.42 ± 2.97	7.25 ± 1.02
异丙酚组	21.44 ± 1.82	4.21 ± 1.51
10 μg · kg ⁻¹ 右美托咪定组	41.71 ± 3.28 ^b	5.93 ± 1.43 ^b
20 μg · kg ⁻¹ 右美托咪定组	42.12 ± 2.65 ^b	6.72 ± 1.82 ^b

与异丙酚组比较, ^b*P* < 0.05

表 4 LC3B- II /LC3B- I 和 Beclin-1 的表达水平 (n = 10, $\bar{x} \pm s$)

组 别	LC3B- II /LC3B- I	Beclin-1
对照组	1.80 ± 0.01	1.21 ± 0.01
异丙酚组	1.41 ± 0.00 ^c	0.20 ± 0.00 ^c
10 μg · kg ⁻¹ 右美托咪定组	1.74 ± 0.02 ^d	0.94 ± 0.01 ^d
20 μg · kg ⁻¹ 右美托咪定组	1.62 ± 0.01 ^d	0.71 ± 0.01 ^d

与对照组比较, ^c*P* < 0.05; 与异丙酚组比较, ^d*P* < 0.05
注: LC3B - 微管相关蛋白 1 轻链 3B

2.2 四组大鼠 Western blot 分析结果的比较

异丙酚暴露后第 6 天, Western blot 分析显示 LC3B- II /LC3B- I 和 Beclin-1 的表达水平显著降低 (表 4, *P* < 0.05)。异丙酚麻醉后第 6 天, 10 μg · kg⁻¹ 右美托咪定和 20 μg · kg⁻¹ 右美托咪定组的 LC3B- II /LC3B- I 和 Beclin-1 水平明显高于异丙酚组 (*P* < 0.05)。提示自噬抑制在异丙酚麻醉诱导的老年大鼠空间学习记忆损伤中起着重要作用。

2.3 四组大鼠免疫荧光染色结果

根据本研究在上述自噬和认知功能障碍之间建立的联系, 认为认知功能障碍是与自噬相关的。与异丙酚组相比, 10 μg · kg⁻¹ 右美托咪定和 20 μg · kg⁻¹ 右美托咪定组的 LC3B- II /LC3B- I 的水平显著增加, 这与免疫荧光结果一致 (封三图 1)。结合上述行为结果, 可知右美托咪定在改善异丙酚诱导的空间学习和记忆改变中的作用, 至少部分地

通过对老年大鼠脑脊液自噬的调节。

3 讨论

本研究探讨了右美托咪定在异丙酚所致认知功能障碍中的保护作用,结果显示其有益作用可能与老年大鼠脑脊液自噬有关。自噬过程包括起始期、伸长期、成熟期和降解期。在伸长过程中,LC3 由可溶性形式 LC3- I 转化为自噬体相关形式 LC3- II,对自噬体的形成起着重要作用^[6-8]。因此,LC3- II 与 LC3- I 的比值与自噬体的形成程度密切相关。Beclin-1 是III类磷脂酰肌醇 3 激酶复合物的核心成分,参与自噬小体膜形成的早期阶段,对参与扩张步骤的其他自噬相关蛋白的合成至关重要^[14-15]。本研究结果还显示在麻醉后第 6 天,异丙酚暴露后可导致自噬减少,而自噬激活剂——右美托咪定可恢复受损的自噬通量,与行为测试结果一致。这提示,抑制脑脊液自噬作用是导致老年大鼠右美托咪定认知功能障碍的重要原因之一。给予 10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或 20 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 右美托咪定后,脑脊液自噬抑制作用明显逆转,与行为学测试相比较,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示右美托咪定对异丙酚诱导的认知功能障碍有一定的改善作用,这种作用至少部分是通过调节自噬作用来实现的^[16]。10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 右美托咪定组与 20 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 右美托咪定组间无显著性差异 ($P > 0.05$),提示还需进一步研究右美托咪定对神经保护作用的最佳浓度。脑脊液在学习和记忆过程中起着重要的作用^[13]。因此,本研究采用免疫荧光法分析了 LC3B 在脑脊液中的表达,发现异丙酚组大鼠 LC3B 染色较其他三组明显减少,与 Western blot 分析结果一致。与异丙酚组相比,10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 右美托咪定组和 20 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 右美托咪定组的 LC3B 染色均明显增加,与 Western blot 印迹的结果一致。这进一步验证了异丙酚暴露后下调了老年大鼠的自噬,右美托咪定可上调老年大鼠 CA1 区的自噬抑制。

综上所述,本研究结果表明右美托咪定对异丙酚麻醉所致的学习记忆障碍有一定的改善作用,这种改善作用与老年大鼠脑脊液自噬抑制的上调有关。如果这些发现在人体中得到证实,右美托咪定可能成为治疗术后认知功能障碍的一种有效的药物,有利于手术麻醉后患者的康复。

[参考文献]

(1) Zhou C, Zhu Y, Liu Z, et al. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after general anaesthesia: A meta-analysis (J). *Journal of International Medical Research*, 2016, 44(6): 1182-1190.

(2) 王倩. 右美托咪定改善老年患者全身麻醉术后认知功能障碍的分子机制研究 (J). *中华实用诊断与治疗杂志*, 2019, 33(1): 84-88.

(3) 郑熠. 右美托咪定对老年患者全身麻醉术后认知功能障碍的影响 (J). *中国医药*, 2018, 13(6): 934-937.

(4) Chen J, Shen N, Duan X, et al. An investigation of the mechanism of dexmedetomidine in improving postoperative cognitive dysfunction from the perspectives of alleviating neuronal mitochondrial membrane oxidative stress and electrophysiological dysfunction (J). *Experimental & Therapeutic Medicine*, 2018, 15(2): 2037-2043.

(5) 李霞, 彭碧文, 董航. 右美托咪定对老年患者术后认知功能及 S100B 的影响 (J). *山西医科大学学报*, 2014, 45(12): 1223-1225.

(6) Park SW, Jeon P, Jun YW, et al. Monitoring LC3-or GABARAP-positive autophagic membranes using modified RavZ-based probes (J). *Sci Rep*, 2019, 9(1): 16593.

(7) Lieberman OJ, Mc Guirt AF, Tang G, et al. Roles for neuronal and glial autophagy in synaptic pruning during development (J). *Neurobiol Dis*, 2019, 122(1): 49-63.

(8) Glatigny M, Moriceau S, Rivagorda M, et al. Autophagy Is Required for Memory Formation and Reverses Age-Related Memory Decline (J). *Curr Biol*, 2019, 29(3): 435-448.

(9) 殷荣, 王珊娟, 杭燕南, 等. 右美托咪定对全身麻醉腹部手术后老年患者认知功能的影响 (J). *上海医学*, 2018, 41(2): 115-120.

(10) 樊娟. 不同浓度的右美托咪定对脊柱手术老年患者免疫功能和术后认知功能的影响 (J). *基因组学与应用生物学*, 2018, 37(2): 611-617.

(11) Huang C, Ng OT, Chu JM, et al. Differential effects of propofol and dexmedetomidine on neuroinflammation induced by systemic endotoxin lipopolysaccharides in adult mice (J). *Neurosci Lett*, 2019, 707(8): 134309.

(12) Zheng HB, Fu YT, Wang G, et al. Hyperphosphorylation of protein Tau in hippocampus may cause cognitive dysfunction of propofol-anesthetized rats (J). *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(11): 3577-3585.

(13) Jones RT, Tragi I, Patrylo PR. Preferential reduction of synaptic efficacy in the dentate gyrus of hippocampal slices from aged rats during reduced glucose availability (J). *Neuroscience*, 2015, 307(1): 262-272.

(14) Xu HD, Qin ZH. Beclin 1, Bcl-2 and Autophagy (J). *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206(1): 109-126.

(15) Matsumoto G, Shimogori T, Hattori N, et al. TBK1 controls autophagosomal engulfment of polyubiquitinated mitochondria through p62/SQSTM1 phosphorylation (J). *Hum Mol Genet*, 2015, 24(15): 4429-4442.

(16) Shan Y, Sun F, Yang F, et al. Dexmedetomidine protects the developing rat brain against the neurotoxicity wrought by sevoflurane: role of autophagy and Drp1-Bax signaling (J). *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12(1): 3617-3624.