

右旋美托咪啉对惊厥性癫痫持续状态大鼠 认知功能和神经炎症的影响

韩耀国, 张涛, 叶明荣, 陈刚, 姚玉龙, 许开亮, 孙跃喜, 雷鸣

作者单位: 上海中医药大学附属第七人民医院重症医学科, 上海 200137

通信作者: 雷鸣, 男, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向为神经系统疾病, E-mail: leiming6891@163.com

基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会中医特色诊疗技术提升项目 (zyjx-2017021); 浦东新区卫生系统重点学科建设资助项目 (PWZxk2017-15)

摘要:目的 惊厥性癫痫持续状态 (CSE) 是一种神经元异常放电引起的严重神经系统疾病, 能导致海马损伤和认知障碍。该研究旨在探讨右旋美托咪啉 (DEX) 对 CSE 大鼠认知功能和神经炎症的影响。方法 90 只 Sprague-Dawley 大鼠均分为对照组、CSE 组和 DEX 组。Morris 水迷宫试验测量认知功能。进行急性海马切片以检测长时程增强 (LTP)。免疫组织化学法检测海马 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体 ($\alpha 7$ -nAChR) 的表达。酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定海马组织白细胞介素-1 β (IL-1 β), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α), S-100 β 和脑源性神经营养因子 (BDNF) 水平。结果 DEX 明显改善 CSE 引起的认知功能障碍、降低癫痫发作严重程度、增加 LTP 的振幅和持续时间。DEX 增加 CSE 大鼠海马组织 $\alpha 7$ -nAChR 表达, 降低海马 IL-1 β , TNF- α 和 S-100 β 水平, 增加 BDNF 水平。 $\alpha 7$ -nAChR 激动剂尼古丁可以模拟 DEX 对癫痫发作严重程度和 LTP 的改善作用, 但 DEX 的作用可以被 α -银环蛇毒素 (α -BGT) 减弱。结论 DEX 显著改善 CSE 大鼠的空间认知功能障碍, 癫痫发作严重程度降低和 LTP 增加, 与 DEX 激活胆碱能抗炎通路密切相关。

关键词: 癫痫持续状态; 右美托咪啉; $\alpha 7$ -烟碱乙酰胆碱受体; 白细胞介素-1 β ; 脑源性神经营养因子

Dexmedetomidine attenuates seizure and enhances cholinergic anti-inflammatory pathway in rats with convulsive status epilepticus

HAN Yaoguo, ZHANG Tao, YE Mingrong, CHEN Gang,

YAO Yulong, XU Kailiang, SUN Yuexi, LEI Ming

Author Affiliation: Department of Critical Care Medicine, Senventh People's Hospital of Shanghai
University of TCM, Shanghai 200137, China

Abstract: Objective Convulsive status epilepticus (CSE) is a neurological disease with contraction and extension of limbs, leading to damage of hippocampus and cognition. This study aimed to explore the effects of dexmedetomidine (DEX) on the cognitive function and neuroinflammation in CSE rats. **Methods** All rats were divided into control group, CSE group and DEX group. Morris water maze test was used to measure cognitive function. Acute hippocampal slices were made to detect long-term potentiation (LTP). Immunohistochemistry was used to determine the expression of $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor ($\alpha 7$ -nAChR). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure serum levels of interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), S-100 β and brain-derived neurotrophic factor (BDNF). **Results** DEX improved the memory damage caused by CSE. DEX reduced seizure severity and increased the amplitudes and sustainable time of LTP, and also inhibited the hippocampal expression of $\alpha 7$ -nAChR in CSE rats. DEX treatment decreased hippocampal IL-1 β , TNF- α and S-100 β levels and increased BDNF levels. The effects of DEX on seizure severity and LTP could be simulated by nicotine or attenuated by concurrent α -bungarotoxin (α -BGT) treatment. **Conclusion** DEX significantly improved spatial cognitive dysfunction, reduced seizure severity and increased LTP in CSE rats. Improvements by DEX were closely related to enhancement of cholinergic anti-inflammatory pathway.

Key words: Status epilepticus; Dexmedetomidine; $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor; Interleukin-1; Brain-derived neurotrophic factor

癫痫持续状态 (status epilepticus, SE) 是一种常见的神经系统疾病, 可分为惊厥性 (convulsive status

epilepticus, CSE) 和非惊厥性 (nonconvulsive status epilepticus, NSE)。CSE 表现为有规则的胳膊和腿

的交替收缩和伸展。CSE 可导致海马神经元的丧失^[1]。由于严重的脑损伤,一些 CSE 病人表现出认知功能障碍、抑郁、焦虑和其他精神症状,严重降低了病人的生活质量^[2]。CSE 也可以诱导神经炎症反应并参与其发病机制^[3]。因此,抗炎治疗已经显示出预防和治疗癫痫发作的希望^[4]。

右旋美托咪啶(dexmedetomidine, DEX)是一种有效的 α_2 -肾上腺素能(α_2A)特异性激动剂,具有镇静和镇痛作用,维持血流动力学稳定,减少麻醉相关并发症的发生^[5]。DEX 具有抗炎特性,从而促进脑缺血后的神经保护作用^[6]。DEX 的神经炎症抑制作用是通过激活 α_7 -烟碱乙酰胆碱受体(α_7 -nAChR)诱导的^[7]。DEX 改善认知功能的一个重要作用部位是海马,一个对于学习和记忆功能至关重要的脑区^[8]。然而,目前 DEX 对 CSE 的抗惊厥作用的机制尚未完全阐明。

在本研究中,我们自 2017 年 1—7 月建立了 CSE 大鼠模型,并用 DEX 进行预处理。观察大鼠的认知功能,癫痫发作严重程度和电生理指标。测量海马组织胆碱能抗炎通路的相关蛋白,以阐明 DEX 的机制,并寻找 CSE 病人的治疗靶点。

1 材料和方法

1.1 动物选择和分组 研究对象为成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠,年龄 10 周,体质量(200 ± 20)g,由 SLRC 实验动物中心(中国上海)提供,饲养于 20~24℃ 和 40%~70% 的湿度条件下。应用随机数字表法将动物分为对照组, CSE 组和 DEX 组,每组 30 只。DEX 组大鼠腹腔内注射右旋美托咪啶($100 \mu\text{g}/\text{kg}$, 1 次/天,恒瑞制药有限公司,批号 130621)。DEX 给药总时间为 8 d,包括 CSE 诱导前 3 d, CSE 诱导后 5 d。动物研究符合一般动物实验伦理学原则。本研究中对于大鼠的处理符合动物伦理学相关标准。

1.2 建立 CSE 模型 每只大鼠腹腔内注射氯化锂($3 \text{ mEq}/\text{kg}$), 18~20 h 后腹腔内注射毛果芸香碱($30 \text{ mg}/\text{kg}$)。如果没有发生惊厥,则另外注射毛果芸香碱(约为原始剂量的约 1/4)。根据 Simialowski 方法评估大鼠的惊厥,并将其分为 0~5 级。具有 IV 和 V 惊厥水平的大鼠表示广泛性抽搐,用以本研究的实验。对照组大鼠用等体积的 0.9% 盐水替代氯化锂和毛果芸香碱。

1.3 癫痫严重度测量 CSE 诱导后立即监测大鼠的癫痫发作活动 120 min,用修订版 Racine 评分(MRS)评估癫痫发作严重程度:1~2 级:面部阵挛和头部点头;3 级:单侧前肢阵挛;4 级:竖起和双侧

前肢阵挛;5 级:竖起和倒下;6 级:抽搐发作;7 级:后肢伸展。

1.4 Morris 水迷宫试验 应用 Morris 水迷宫试验测量大鼠 CSE 诱导后 1、3 和 5 d 时的空间记忆能力。一个透明平台放置在水迷宫池四个象限中的 1/2 个半径内,水面高于平台顶部 1 cm。将大鼠放在水迷宫池中远离平台的象限,并引导其找到并爬上平台,并将该持续时间记录为逃避潜伏期(最大 60 s)。然后将平台从池中取出,将大鼠置于前一测试对面象限的水中。观察游泳路径 60 s,并将大鼠越过原来平台位置的次数记录为穿越平台次数。

1.5 LTP 的电生理记录 CSE 诱导后第 5 天,用 1.2% 异氟烷麻醉大鼠,提取大脑,置于含氧切片液($0 \sim 4^\circ\text{C}$)中 1~2 min。制备海马切片,并在 35°C 下在记录溶液中放置 30~45 min,连续灌注氧合记录溶液($1.5 \text{ mL}/\text{min}$, 35°C)。将单极记录电极插入 CA1 锥体细胞的海马区,应用高频刺激(high frequency stimulation, HFS; 10 列, 400 Hz)诱导,在 HFS 之后每 5 min 记录一次细胞外群体峰电位振幅(population spike amplitude, PSA),持续 120 min,作为场兴奋性突触后电位(field excitatory postsynaptic potential, fEPSP)。

1.6 免疫组织化学检测海马 α_7 -nAChR 表达

CSE 诱导后第 5 天,用 1.2% 异氟烷麻醉大鼠,取海马组织用 4% 多聚甲醛固定、脱水、石蜡包埋,以制备连续切片($5 \mu\text{m}$ 厚)。切片与兔抗小鼠 α_7 -nAChR(1:100)孵育 4℃ 过夜, PBS 洗 2 次后与生物素化 HRP-IgG(1:100, 第二抗体)在室温下孵育 2 h。切片用二氨基联苯胺(DAB)着色,并用苏木精复染。在 Olympus BX51 显微镜(日本奥林巴斯公司)下观察并计数 α_7 -nAChR 阳性神经元(褐色细胞),然后将 5 个视野的总计数转化为细胞密度(细胞/HP)。

1.7 海马细胞因子分析 CSE 诱导后 1、3、5 d 大鼠麻醉,取海马组织制备匀浆。通过 4°C 离心 $10\,000 g \times 10 \text{ min}$ 分离上清液,使用酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒测定 IL-1 β 、TNF- α 、S-100 β 和 BDNF 水平。通过酶标仪(Ricso RK201, 深圳瑞科索科技有限公司)测量 450 nm 处的光密度(OD)获得数据。

1.8 统计学方法 所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。使用 SPSS19.0 进行统计学分析。使用成组 t 检验比较两组之间的差异,使用单因素方差分析(ANOVA)比较三组之间的差异,用 q 检验进行成对比较。 $P < 0.05$ (双侧)被认为差异有统计学意义。

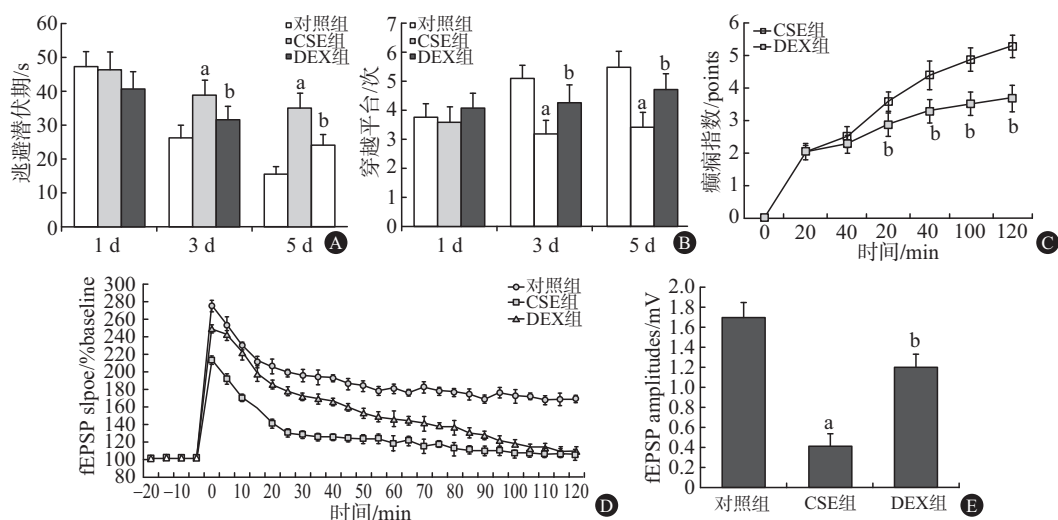
2 结果

2.1 DEX 对 CSE 大鼠认知、癫痫严重程度和 LTP 的影响 Morris 水迷宫试验显示:与 CSE 组相比, DEX 组在 3 d 和 5 d 的逃避潜伏期显著缩短($P < 0.05$)(图 1A),穿越平台次数显著增加($P < 0.05$)(图 1B)。表明 DEX 能显示改善 CSE 大鼠的空间记忆能力。

我们通过评估 CSE 诱导后 120 min 的癫痫指数,探索 DEX 是否影响 CSE 大鼠的癫痫发作严重程度。与 CSE 大鼠相比,DEX 大鼠在诱导后 40、60、80、100 和 120 min 时癫痫发作明显降低($P <$

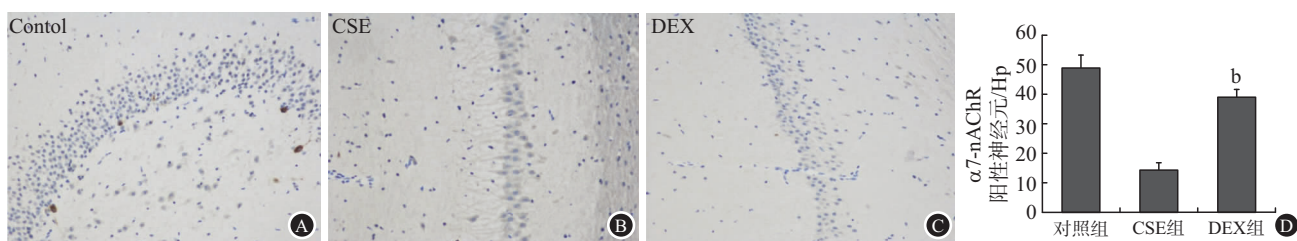
0.05)(图 1C)。这表明 DEX 在 CSE 大鼠中显示了抗惊厥作用。

为了研究 DEX 对突触传递的影响,于 CSE 诱导后第 5 天制备海马切片,应用高频刺激(HFS)测量 LTP。HFS 诱导 5 min 后 LTP 急剧增加至基线的 2.8 倍左右,然后缓慢下降。与对照组比较,CSE 大鼠 fEPSP 斜率较低。DEX 能增加 CSE 大鼠大多数时间点的 fEPSP 斜率(图 1D)。这表明 DEX 能增强 CSE 大鼠 HFS 后的 LTP。和 CSE 组相比,DEX 显著升高 HFS 诱导后 30、60 和 90 min 的 fEPSPs 振幅($P < 0.05$)(图 1E)。



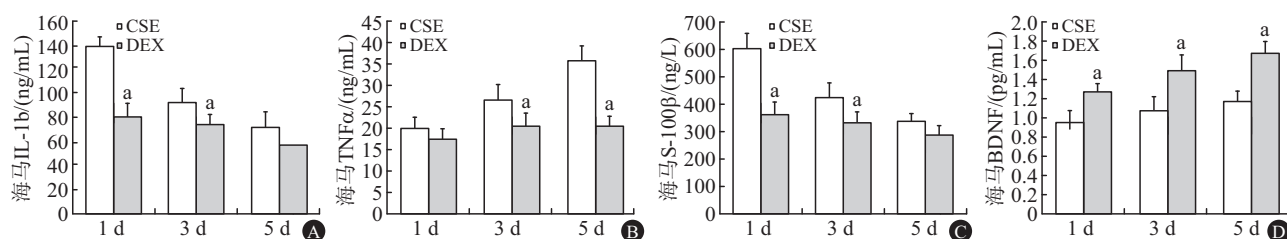
注: fEPSP 幅度归一化为相对于基线 fEPSP 的比值。与对照组相比, ^a $P < 0.05$; 与 CSE 组相比, ^b $P < 0.05$

图 1 DEX 对 CSE 大鼠认知功能障碍、发作严重程度和 LTP 的影响:与 CSE 大鼠相比,DEX 预处理(100 $\mu\text{g/kg}$, 1 次/天)显著降低逃避潜伏期时间(A),增加平台交叉数(B)($N = 10, \bar{x} \pm s$)。(C)在癫痫发作后比较 CSE 组和 DEX 组大鼠的癫痫发作评分,每 20 分钟记录一次评分($n = 10, \bar{x} \pm s$)。(D)大鼠 HFS 前后 LTP 诱导的时程和程度。(E)HFS 诱导后 30、60 和 90 min 的平均 fEPSP 幅度



注:与 CSE 组相比, ^b $P < 0.05$

图 2 DEX 增加 CSE 大鼠海马中 $\alpha 7$ -nAChR 阳性神经元表达:免疫组织化学显示 CSE 诱导后第 5 天对照组(A)、CSE 组(B)和 DEX 组大鼠海马的 $\alpha 7$ -nAChR 阳性神经元(C)($\times 200$)。定量数据显示,DEX 显著增加 $\alpha 7$ -nAChR 阳性神经元的细胞密度(D)($n = 10, \bar{x} \pm s$)



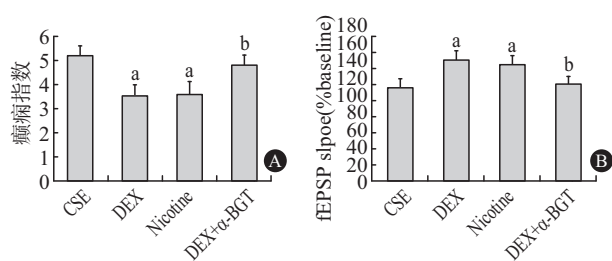
注:相对于 CSE 组, ^a $P < 0.05$

图 3 DEX 对 CSE 大鼠海马组织细胞因子水平的影响:在 CSE 诱导后第 1、3 和 5 天,ELISA 测量大鼠海马组织匀浆 IL-1 β 、TNF- α 、S-100 β 和 BDNF 蛋白水平。DEX 降低海马 IL-1 β (A),TNF- α (B),S-100 β (C)水平,增加 BDNF(D)水平

2.2 DEX 对 CSE 大鼠海马中 $\alpha 7$ -nAChR 阳性神经元的影响 免疫组化显示数量与对照组相比, CSE 大鼠海马组织 $\alpha 7$ -nAChR 阳性神经元数目明显低于对照组($P < 0.05$)。与 CSE 大鼠相比, DEX 组的 $\alpha 7$ -nAChR 阳性神经元数量显著增多($P < 0.05$) (图 2)。这表明 DEX 可以增加 CSE 大鼠海马中的 $\alpha 7$ -nAChR 表达。

2.3 DEX 对 CSE 大鼠海马细胞因子水平的影响 和 CSE 组相比, DEX 显著降低 CSE 大鼠海马 IL-1 β 、TNF- α 和 S-100 β 水平($P < 0.05$) (图 3A, 3B, 3C), 显著升高 CSE 大鼠海马 BDNF 水平($P < 0.05$) (图 3D)。这表明 DEX 可以抑制海马组织生成促炎症细胞因子, 减少脑损伤, 并改善神经再生的微环境。

2.4 $\alpha 7$ -nAChR 参与 DEX 对 CSE 大鼠的抗癫痫作用 为了探讨 $\alpha 7$ -nAChR 在 DEX 对 CSE 大鼠抗惊厥中的作用, 我们用 DEX, 尼古丁 (0.5 mg/kg,) 皮下注射或 DEX + α -BGT (1.0 μ g/kg) 静脉注射预处理 CSE 大鼠。与 CSE 大鼠相比, DEX 和尼古丁预处理组均显著降低 CSE 诱导后 120 min 的癫痫发作评分, DEX 降低癫痫发作评分的作用能被 α -BGT 减弱($P < 0.05$)。此外, DEX 增加 LTP 的作用可以被 α -BGT 预处理逆转($P < 0.05$) (图 4)。



注: 相对于 CSE 组, ^a $P < 0.05$; 相对于 DEX 组, ^b $P < 0.05$

图 4 DEX 对 CSE 大鼠的作用依赖于 $\alpha 7$ -nAChR: CSE 大鼠用 DEX、尼古丁、DEX + α -BGT (1.0 μ g/kg) 静脉注射预处理。(A) 与 CSE 大鼠相比, DEX 和尼古丁显著降低了癫痫发作。 α -BGT 预处理减弱 DEX 的抗癫痫作用。(B) DEX 和尼古丁显著增加 CSE 大鼠的 LTP。DEX 对 LTP 的作用可以通过 α -BGT 预处理逆转

3 讨论

在本研究中, 我们应用腹膜内注射氯化锂和毛果芸香碱建立 CES 大鼠模型, 并探索了右旋美托咪啉 (DEX) 的抗癫痫作用和机制。研究表明, DEX 改善了 CSE 大鼠的认知功能, 减轻 CSE 大鼠癫痫发作, 增强 LTP, 延长其持续时间, 表明 DEX 具有抗惊厥作用。DEX 显著增加 CSE 大鼠海马中 $\alpha 7$ -nAChR 阳性神经元数量, 降低海马组织 IL-1 β 、TNF- α 、S-100 β 蛋白水平, 升高 BDNF 水平。此外,

DEX 对癫痫严重程度和 LTP 的作用依赖于 $\alpha 7$ -nAChR 途径, 因为尼古丁 ($\alpha 7$ -nAChR 激活剂) 预处理具有和 DEX 类似的作用, α -BGT ($\alpha 7$ -nAChR 抑制剂) 可以逆转 DEX 的作用。

认知缺陷是 CSE 的常见症状, 也加重了癫痫活动^[2]。这表明能改善认知功能的药物也可能减轻癫痫发作严重程度。DEX 降低了手术或 ICU 期间病人认知功能障碍的风险^[9]。我们的结果显示了 DEX 在癫痫发作动物模型中的认知改善功能。DEX 预处理也显示了抗惊厥作用, 表现为 CSE 大鼠癫痫发作评分下降。DEX 能提高麻醉剂利多卡因的中毒剂量阈值, 从而延迟了利多卡因诱发的惊厥的发生^[10]。在我们的 CSE 模型中, DEX 也可能增强了毛果芸香碱的中毒剂量阈值。DEX 可能是 CSE 的潜在治疗剂。

长时程增强增强 (LTP) 是基于近期活动的突触持续强化, 从而在两个神经元之间产生长期增强的信号传输, 其主要表现为 fEPSP 的增强。海马中 LTP 的抑制可能会损害学习和记忆能力^[11]。在本研究中也观察到, 由氯化锂和毛果芸香碱诱导的癫痫大鼠海马切片中的 LTP 诱导减少^[12], 这种降低的 LTP 可能与认知功能障碍和发作严重程度相关。DEX 能逆转 CSE 诱导的海马 LTP 下降, 这表明其具有神经保护和抗癫痫效应, 如其他报道所示^[13]。我们的结果与其他报道相反, DEX 抑制了麻醉啮齿动物的海马 LTP, 从而诱导镇静作用^[14-15]。这种差异可能在于海马组织的种类。在正常海马切片中, 低浓度 DEX 灌注 (1 和 10 μ mol/L) 下 LTP 无变化, 但在较高浓度 DEX 灌注 (100 μ mol/L) 下 LTP 显著降低。然而, 在经受氧-葡萄糖剥夺 (OGD) 的海马切片中的 LTP 降低, 而 DEX 能促进 LTP 的恢复^[16]。这表明 DEX 可以抑制正常的海马 LTP (麻醉的啮齿动物), 并增强患病动物的海马 LTP, 如 OGD 和 CSE 大鼠所见。这种差异可能在于 DEX 在正常和患病海马中所激活的不同信号传导途径。

DEX 增加 CSE 大鼠海马中 $\alpha 7$ -nAChR 蛋白的表达, 这表明 DEX 可激活胆碱能抗炎通路, 如胫骨骨折大鼠^[7]和败血症小鼠^[17]所支持的。在毛果芸香碱诱导的癫痫持续状态小鼠中, 海马组织的乙酰胆碱酯酶 (AChE) 表达上调, 促进癫痫发生过程^[18]。上调的 AChE 能导致乙酰胆碱 (ACh) 水平降低和胆碱能通路减弱。相反, $\alpha 7$ -nAChR 激动剂改善了学习和记忆能力, 减轻了小鼠和大鼠的癫痫发作^[19]。 $\alpha 7$ -nAChR 的活化也抑制炎症细胞因子的表达和释

放,这支持我们的结果,如 DEX 降低 CSE 大鼠的海马组织 IL-1 β 和 TNF- α 水平。IL-1 β 和 TNF- α 常见的促炎症细胞因子,癫痫发作后 IL-1 β 和 TNF- α 在海马组织的表达持续上调,提示癫痫发作可能诱发炎症反应^[20]。胆碱能途径也可能对 LTP 产生积极影响。 $\alpha 7$ -nAChRs 基因敲除(KO)小鼠在海马 CA3-CA1 突触中表现出受损的 LTP^[21],而 IL-1 β 降低了海马 CA3-CA1 的突触可塑性和 LTP^[22]。这解释了为什么在我们的结果中 DEX 也能增强 CSE 大鼠的 LTP。此外,在我们的研究中,DEX 在 CSE 诱导前 3 天施用,而其它文献中 DEX 给药时间在麻醉啮齿动物进行 LTP 测量之前 20 min^[14-15]。这可能给予足够的时间上调海马 $\alpha 7$ -nAChRs 表达,从而增加对 LTP 诱导的敏感性。在我们的研究中,DEX 还降低了 CSE 大鼠海马 S-100 β 水平,升高了 BDNF 水平。S-100 β 是脑中酸性 Ca²⁺ 结合蛋白,脑损伤后可释放到体液中。与健康受试者相比,癫痫病人血清和脑脊液 S-100 β 蛋白水平较高,表明癫痫脑损伤^[23]。BDNF 是涉及神经元存活和突触可塑性的生长因子,在学习和记忆功能中起关键作用。大鼠癫痫发作脑损伤能降低血清 BDNF 水平^[24]。因此,我们的研究结果表明,DEX 可以减轻神经元损伤,促进 CSE 大鼠神经再生。

总之,DEX 可以显著改善 CSE 大鼠的认知功能障碍,发作严重程度和 LTP。DEX 激活胆碱能抗炎通路,抑制炎症细胞因子释放并显示出神经保护作用。DEX 抑制癫痫发作严重程度和增强 LTP 依赖于 $\alpha 7$ -nAChR。我们的研究结果表明 DEX 是一种 CSE 和其他癫痫发作的潜在治疗药物。

参考文献

- [1] 丁秀芳. 癫痫持续状态模型中海马神经元损伤及其可能机制的研究[D]. 济南:山东大学,2016.
- [2] 遆悦,郑维红. 癫痫与认知功能障碍研究进展[J]. 中国全科医学,2017,20(15):1818-1822.
- [3] MISKIN C, HASBANI DM. Status epilepticus: immunologic and inflammatory mechanisms[J]. Semin Pediatr Neurol, 2014, 21(3): 221-225.
- [4] BORHAM LE, MAHFOZ AM, IBRAHIM IA, et al. The effect of some immunomodulatory and anti-inflammatory drugs on Li-pilocarpine-induced epileptic disorders in Wistar rats[J]. Brain Res, 2016, 1648(Pt A): 418-424.
- [5] 汪云飞,张帝,周明星,等. 盐酸右美托咪定用于老年患者膝关节镜手术腰麻联合硬膜外麻醉的临床观察[J]. 安徽医药, 2016, 20(6): 1194-1196.
- [6] KIM E, KIM HC, LEE S, et al. Dexmedetomidine confers neuroprotection against transient global cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting inflammation through inactivation of the TLR-4/NF- κ B pathway[J]. Neurosci Lett, 2017, 649: 20-27.
- [7] ZHU YJ, PENG K, MENG XW, et al. Attenuation of neuroinflammation by dexmedetomidine is associated with activation of a cholinergic anti-inflammatory pathway in a rat tibial fracture model[J]. Brain Res, 2016, 1644: 1-8.
- [8] CHOI IY, HWANG L, JIN JJ, et al. Dexmedetomidine alleviates cerebral ischemia-induced short-term memory impairment by inhibiting the expression of apoptosis-related molecules in the hippocampus of gerbils[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(1): 107-116.
- [9] LI B, WANG H, WU H, et al. Neurocognitive dysfunction risk alleviation with the use of dexmedetomidine in perioperative conditions or as ICU sedation: a meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(14): e597. DOI: 10. 1097/MD. 0000000000000597.
- [10] WANG XF, LUO XL, LIU WC, et al. Effect of dexmedetomidine priming on convulsion reaction induced by lidocaine[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(43): e4781. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000004781.
- [11] GRASELLI G, HANSEL C. Cerebellar long-term potentiation: cellular mechanisms and role in learning[J]. Int Rev Neurobiol, 2014, 117: 39-51.
- [12] KRYUKOV KA, KIM KK, MAGAZANIK LG, et al. Status epilepticus alters hippocampal long-term synaptic potentiation in a rat lithium-pilocarpine model[J]. Neuroreport, 2016, 27(16): 1191-1195.
- [13] GE YX, TIAN XZ, LIN YY, et al. Chronic treatment with levetiracetam reverses deficits in hippocampal LTP in vivo in experimental temporal lobe epilepsy rats[J]. Neurosci Lett, 2016, 628: 194-200.
- [14] TAKAMATSU I, IWASE A, OZAKI M, et al. Dexmedetomidine reduces long-term potentiation in mouse hippocampus[J]. Anesthesiology, 2008, 108(1): 94-102.
- [15] KATO RI, TACHIBANA K, HASHIMOTO T, et al. Dexmedetomidine suppresses long-term potentiation in the hippocampal CA1 field of anesthetized rats[J]. J Anesth, 2014, 28(6): 828-832.
- [16] KIM SE, KO IG, KIM CJ, et al. Dexmedetomidine promotes the recovery of the field excitatory postsynaptic potentials (fEPSPs) in rat hippocampal slices exposed to oxygen-glucose deprivation[J]. Neurosci Lett, 2016, 631: 91-96.
- [17] LIU Z, WANG Y, WANG Y, et al. Dexmedetomidine attenuates inflammatory reaction in the lung tissues of septic mice by activating cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 35: 210-216.
- [18] GNATEK Y, ZIMMERMAN G, GOLL Y, et al. Acetylcholinesterase loosens the brain's cholinergic anti-inflammatory response and promotes epileptogenesis[J]. Front Mol Neurosci, 2012, 5: 66.
- [19] FEUERBACH D, LINGENHOEHL K, OLPE HR, et al. The selective nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ agonist JN403 is active in animal models of cognition, sensory gating, epilepsy and pain[J]. Neuropharmacology, 2009, 56(1): 254-263.
- [20] 张菲菲,程艳伟,石向群. 大鼠癫痫持续状态后海马 TNF- α 、IL-1 β 的动态变化[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2017, 43(6): 362-367.
- [21] MA L, TURNER D, ZHANG J, et al. Deficits of synaptic functions in hippocampal slices prepared from aged mice null $\alpha 7$ nicotinic