

舒芬太尼对创伤性脑损伤大鼠神经炎症的作用及其机制

盛钰¹, 石东海²¹天津市环湖医院麻醉科, 天津 300000; ²唐山市妇幼保健院麻醉科, 河北唐山 063000

[中图分类号] R651.15 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1582.2025.1230

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 盛钰, 石东海. 舒芬太尼对创伤性脑损伤大鼠神经炎症的作用及其机制[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(2): 250-256.

[收稿日期] 2025-08-01 [录用日期] 2025-10-22 [上线日期] 2025-12-30

[摘要] **目的** 探究舒芬太尼(SUF)对创伤性脑损伤(TBI)大鼠脑组织神经炎症的影响及其与高迁移率族蛋白B1(HMGB1)/糖基化终产物受体(RAGE)通路相关的调控机制。**方法** 将72只健康雄性SD大鼠按简单随机抽样法分为假手术组、模型组、SUF-L组(给予25 mg/kg SUF)、SUF-H组(给予50 mg/kg SUF)、甘草酸组(给予HMGB1/RAGE通路抑制剂甘草酸10 mg/kg)和SUF-H+DEX组(给予50 mg/kg SUF和2.5 μg/kg右美托咪定, 后者是一种HMGB1/RAGE通路激活剂), 每组12只。假手术组大鼠仅暴露脑硬膜, 不进行颅脑打击; 其他各组大鼠采用Feeney自由落体法构建TBI模型。采用改良神经功能严重度评分(mNSS)评价大鼠的神经功能状态; HE染色检测脑组织病理学形态; 干/湿比重法检测大鼠脑组织含水量; TUNEL法测定脑组织神经细胞凋亡率; ELISA法检测脑组织中白细胞介素(IL)-6、IL-8、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)水平; Western blotting检测脑组织中HMGB1、RAGE蛋白表达水平。**结果** 与假手术组比较, 模型组大鼠mNSS评分、脑含水量、脑神经细胞凋亡率和脑组织IL-6、IL-8、HMGB1、RAGE蛋白表达水平明显升高($P<0.05$), SOD、GSH水平明显降低($P<0.05$), 脑组织细胞形态不规则, 细胞质萎缩且细胞数量减少。与模型组比较, SUF-L组、SUF-H组及甘草酸组大鼠mNSS评分、脑含水量、脑神经细胞凋亡率和脑组织IL-6、IL-8、HMGB1、RAGE蛋白表达水平明显降低($P<0.05$), SOD、GSH水平明显升高($P<0.05$), 脑组织细胞形态改善且细胞数量增多。与SUF-H组比较, SUF-H+DEX组大鼠mNSS评分、脑含水量、脑神经细胞凋亡率和脑组织IL-6、IL-8、HMGB1、RAGE蛋白表达水平明显升高($P<0.05$), SOD、GSH水平明显降低($P<0.05$), 脑组织细胞形态不规则且细胞数量减少。**结论** SUF可能通过抑制HMGB1/RAGE通路, 进而缓解TBI大鼠脑组织神经炎症。

[关键词] 创伤性脑损伤; 舒芬太尼; 高迁移率族蛋白B1; 糖基化终末产物受体; 神经炎症

Effect and mechanism of sufentanil on neuroinflammation in rats with traumatic brain injury

Sheng Yu¹, Shi Dong-Hai²¹Department of Anesthesiology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300000, China²Department of Anesthesiology, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

This work was supported by the Hebei Medical Research Plan Project (20241254)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of sufentanil (SUF) on neuroinflammation in rats with traumatic brain injury (TBI) and its regulatory mechanism associated with the high mobility group protein B1 (HMGB1)/receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) pathway. **Methods** 72 healthy male Sprague-Dawley (SD) Rats were randomly divided into sham operation group, model group, SUF-L (25 mg/kg SUF) group, SUF-H (50 mg/kg SUF) group, glycyrrhizic acid group (10 mg/kg glycyrrhizic acid, a HMGB1/RAGE pathway inhibitor), and SUF-H+DEX group [50 mg/kg SUF+2.5 μg/kg dexmedetomidine (a HMGB1/RAGE pathway activator)] group by simple random sampling, with 12 rats in each group. Rats in sham operation group only had the dura mater exposed without cranial impact. The TBI rat model was constructed using the Feeney free-fall method in the other groups. Modified neurological severity score (mNSS) was used to evaluate the neurological function of rats. HE staining was used to detect the pathological morphology of brain tissue. Dry/wet weight ratio was used to detect brain water content. TUNEL assay was used to determine the apoptosis rate of nerve cells in brain tissue. ELISA was used to detect the levels of IL-6, IL-8, superoxide dismutase

[基金项目] 河北省医学科学研究计划项目(20241254)**[作者简介]** 盛钰, 医学硕士, 主要从事麻醉与脑保护方面的研究

(SOD), and glutathione (GSH) in brain tissue. Western blotting was used to detect the protein expression levels of HMGB1 and RAGE in brain tissue. **Results** Compared with sham operation group, rats in model group had a significant increase in mNSS score, brain water content, apoptosis rate of brain neurons, levels of IL-6 and IL-8, and the protein expression levels of HMGB1 and RAGE ($P<0.05$), and a significant decrease in the levels of SOD and GSH ($P<0.05$), along with irregular morphology of brain tissue cells, prominent cytoplasmic atrophy, and decrease cell number. Compared with model group, rats in SUF-L group, SUF-H group, and glycyrrhetic acid group had a significant decrease in mNSS score, brain water content, apoptosis rate of brain neurons, levels of IL-6 and IL-8, and the protein expression levels of HMGB1 and RAGE ($P<0.05$), a significant increase in the levels of SOD and GSH in brain tissue ($P<0.05$), improved brain tissue cell morphology, and increased cell number. Compared with SUF-H group, rats in SUF-H+DEX group had a significant increase in mNSS score, brain water content, apoptosis rate of brain neurons, levels of IL-6 and IL-8, and the protein expression levels of HMGB1 and RAGE proteins ($P<0.05$), and a significant decrease in the levels of SOD and GSH in brain tissue ($P<0.05$), along with irregular morphology of brain tissue cells, and a reduction in cell number. **Conclusion** SUF may inhibit neuroinflammation in TBI rats by inhibiting the HMGB1/RAGE pathway.

[Key words] traumatic brain injury; sufentanil; high mobility group protein B1; receptor for advanced glycation endproducts; neuroinflammation

创伤性脑损伤(TBI)多由机械力或钝性创伤引起脑组织及功能受损, 发病率及致残率较高, 严重时可致患者死亡, 已成为全球性健康威胁^[1-2]。TBI主要病理特征为神经炎症、氧化应激及线粒体功能障碍等, 可诱发神经元变性、凋亡及血脑屏障受损, 是导致患者残疾的重要因素^[3-4]。目前, 临床TBI可采用手术或药物方式治疗, 但多数药物疗效不理想^[5]。因此, 探究TBI的发病机制, 寻找抑制神经炎症的有效方法, 对改善TBI患者的预后具有重要意义^[6]。舒芬太尼(sufentanil, SUF)为阿片类镇痛药, 具有快速、强效的特点, 临床广泛应用于手术麻醉^[7-9]。近期研究显示, SUF可调控机体炎症反应, 在抑制神经炎症及血脑屏障保护中发挥作用, 可用于缓解神经损伤^[10]。高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)受炎症反应影响, 可引起核胞质易位, 与糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)相结合, 进而促进炎症发生^[11-12]。激活HMGB1/RAGE通路可能会促进神经炎症发展, 参与神经细胞相关疾病的发生^[13]。但是, SUF可否通过调控HMGB1/RAGE通路影响TBI患者的神经炎症尚不清楚。本研究构建TBI大鼠模型, 探究SUF对TBI大鼠神经炎症的作用及其相关机制, 旨在为SUF应用于TBI的治疗提供参考。

1 材料与方 法

1.1 实验动物 72只SPF级健康雄性SD大鼠购自天津裕达实验动物繁育有限公司[实验动物生产许可证号: SCXK(津)2021-0001]。饲养环境: 湿度40%~60%, 温度21~25℃, 12h明暗交替, 自由取食、饮水。本研究获天津市环湖医院伦理委员会审批(2024009), 动物实验方案获天津裕达实验动物繁育有限公司实验动物中心伦理委员会审批(202404097)。

1.2 材料与试剂 SUF(国药准字H20203712, 国药集团工业有限公司廊坊分公司); 甘草酸(xy-SG8600, 上海信裕生物科技有限公司); HMGB1-RAGE通路激活剂右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)(KM11143996, 温州科森生物科技有限公司); TUNEL细胞凋亡检测试剂盒、RIPA裂解液、BCA蛋白定量试剂盒、ECL化学发光试剂盒(T2190、R0010、AR0146、P0018M, 上海恒斐生物公司); 白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-8、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)ELISA试剂盒(DECO2335、DECO2304、DECO2279、DECO2306, 上海舜冉生物科技有限公司); 抗HMGB1、RAGE、GAPDH抗体及羊抗兔IgG(货号: ab79823、ab314773、ab313650、ab205718, 英国Abcam公司); 倒置显微镜(VHX-X1, 日本基恩士公司); 多功能酶标仪(BioTek Synergy HTX, 美国安捷伦科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 大鼠分组与TBI模型的建立 按照简单随机抽样法将SD大鼠分为假手术组、模型组、SUF-L组、SUF-H组、甘草酸组和SUF-H+DEX组, 每组12只。假手术组大鼠仅暴露脑硬膜, 不进行颅脑打击; 其他5组大鼠采用Feeney自由落体法构建TBI模型^[14]。大鼠建模前腹腔注射戊巴比妥钠麻醉, 在脑立体定位仪上固定并备皮, 无菌条件下去皮, 剥离骨膜, 暴露中线颅顶骨, 采用40g圆柱体2.5cm的高度自由落体撞击硬脑膜, 若大鼠出现四肢抽搐且呼吸暂停的症状, 昏迷2h以上, 则TBI建模成功。

大鼠建模成功后给药, SUF-L组、SUF-H组大鼠分别腹腔注射25、50mg/kg SUF^[15]; 甘草酸组大鼠腹腔注射10mg/kg甘草酸(HMGB1/RAGE通路抑制剂)^[16]; SUF-H+DEX组大鼠腹腔注射50mg/kg SUF+2.5μg/kg DEX(HMGB1/RAGE通路激活剂)^[17]; 假手术组和模型组则注射等量生理盐水。给药频次为1次/d, 连

续2周。

1.3.2 大鼠神经功能评分 采用改良神经功能严重程度评分法(modified neurological severity score, mNSS)评价大鼠的运动、感觉、反射、肌肉质量、异常行为、视力、触觉和平衡能力,总分值0~18分。大鼠mNSS评分0分提示神经功能正常,18分提示神经功能严重缺损;分值越高,提示神经损伤越严重。在TBI模型建立后24h进行神经功能评估。

1.3.3 大鼠脑组织样本制备 停药后,麻醉大鼠,断头取脑,解剖获取大鼠脑损伤组织作为样本;其中每组6只大鼠用于检测脑含水量,其余6只大鼠部分脑组织采用4%多聚甲醛溶液固定,并制作切片,剩余部分保存在-80℃冰箱中。

1.3.4 干/湿比重法检测大鼠脑含水量 取各组大鼠脑组织,采用干/湿比重法检测,使用精密电子秤称量脑组织的湿重,然后将称量的脑组织放入合适的容器并放入120℃烤箱中约48h。在这个过程中,多次测量重量,直到不再变化,即为干重。脑含水量的计算公式为:脑含水量=(湿重-干重)/湿重×100%。

1.3.5 HE染色观察大鼠脑皮质组织病理学形态 取各组大鼠脑组织切片,脱蜡并采用梯度乙醇水化,随后采用HE试剂进行染色,用显微镜观察脑皮质组织病理学形态变化。

1.3.6 TUNEL法测定大鼠脑神经元凋亡情况 采用TUNEL法测定大鼠脑神经细胞凋亡情况。取各组大鼠脑组织切片,使用TUNEL反应混合液、DAPI染色并封片,并在倒置荧光显微镜下观察来自每个切片的6个随机选择的视野,并计算凋亡细胞数。凋亡细胞数占细胞总数的百分比为细胞凋亡率。

1.3.7 ELISA法检测大鼠脑组织中IL-6、IL-8、SOD、GSH水平 取各组大鼠脑组织,严格按照ELISA试剂盒说明书操作,并通过酶标仪测定IL-6、IL-8、SOD、GSH的水平。

1.3.8 Western blotting检测大鼠脑组织HMGB1、RAGE蛋白表达水平 取各组大鼠脑组织在RIPA裂解液中裂解,获取总蛋白;随后采用BCA试剂盒进行蛋白定量;SDS-PAGE电泳分离蛋白,蛋白转至到PVDF膜,室温在5%脱脂奶粉中封闭2h,与相应的一抗HMGB1(1:1000)、RAGE(1:1000)在4℃下孵育过夜。室温下羊抗兔IgG(1:2000)孵育1h。蛋白质条带通过化学发光试剂(ECL)显色,以GAPDH(1:5000)为内参照,采用Image J软件分析蛋白条带灰度进行HMGB1、RAGE蛋白定量。

1.4 统计学处理 采用SPSS 25.0软件进行统计分析。计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较用SNK-*q*检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SUF对TBI大鼠神经功能的影响 TBI大鼠全脑大体形态见图1A。与假手术组比较,模型组大鼠mNSS评分明显增加($P<0.05$);与模型组比较,SUF-L组、SUF-H组及甘草酸组大鼠mNSS评分明显减少($P<0.05$);与SUF-H组比较,SUF-H+DEX组大鼠mNSS评分明显增高($P<0.05$,图1A)。

2.2 SUF对TBI大鼠脑组织含水量及皮质组织病理学形态的影响 假手术组大鼠脑组织细胞核完整且细胞形态规则。与假手术组比较,模型组大鼠脑含水量明显增多($P<0.05$),脑组织细胞形态不规则,细胞质萎缩,且细胞数量减少;与模型组比较,SUF-L组、SUF-H组及甘草酸组大鼠脑含水量明显减少($P<0.05$),脑组织细胞形态改善,细胞数量增多;与SUF-H组相比,SUF-H+DEX组大鼠脑含水量明显增多($P<0.05$),脑组织细胞形态不规则,细胞数量减少(图1B、C)。

2.3 SUF对TBI大鼠脑神经细胞凋亡的影响 与假手术组比较,模型组大鼠脑神经细胞凋亡率明显增高($P<0.05$);与模型组比较,SUF-L组、SUF-H组及甘草酸组大鼠脑神经细胞凋亡率明显降低($P<0.05$);与SUF-H组比较,SUF-H+DEX组大鼠脑神经细胞凋亡率明显增高($P<0.05$,图2)。

2.4 SUF对TBI大鼠脑组织炎症因子IL-6、IL-8和氧化应激相关因子SOD、GSH水平的影响 与假手术组比较,模型组大鼠脑组织IL-6、IL-8水平明显升高($P<0.05$),SOD、GSH水平明显降低($P<0.05$);与模型组比较,SUF-L组、SUF-H组及甘草酸组大鼠脑组织IL-6、IL-8水平明显降低($P<0.05$),SOD、GSH水平明显升高($P<0.05$);与SUF-H组比较,SUF-H+DEX组大鼠脑组织IL-6、IL-8水平明显升高($P<0.05$),SOD、GSH水平明显降低($P<0.05$,图3)。

2.5 SUF对TBI大鼠脑组织中HMGB1、RAGE蛋白表达的影响 与假手术组比较,模型组大鼠脑组织HMGB1、RAGE蛋白表达水平明显升高($P<0.05$);与模型组比较,SUF-L组、SUF-H组及甘草酸组大鼠脑组织HMGB1、RAGE蛋白表达水平明显降低($P<0.05$);与SUF-H组比较,SUF-H+DEX组大鼠脑组织HMGB1、RAGE蛋白表达水平明显升高($P<0.05$,图4)。

3 讨 论

TBI可严重影响身心健康,给患者及家庭带来巨大的心理和经济负担^[18]。研究显示,TBI由外力碰撞形成原发性损伤后,可导致组织结构受损,进而引发继发性损伤,导致认知障碍、神经元凋亡等,

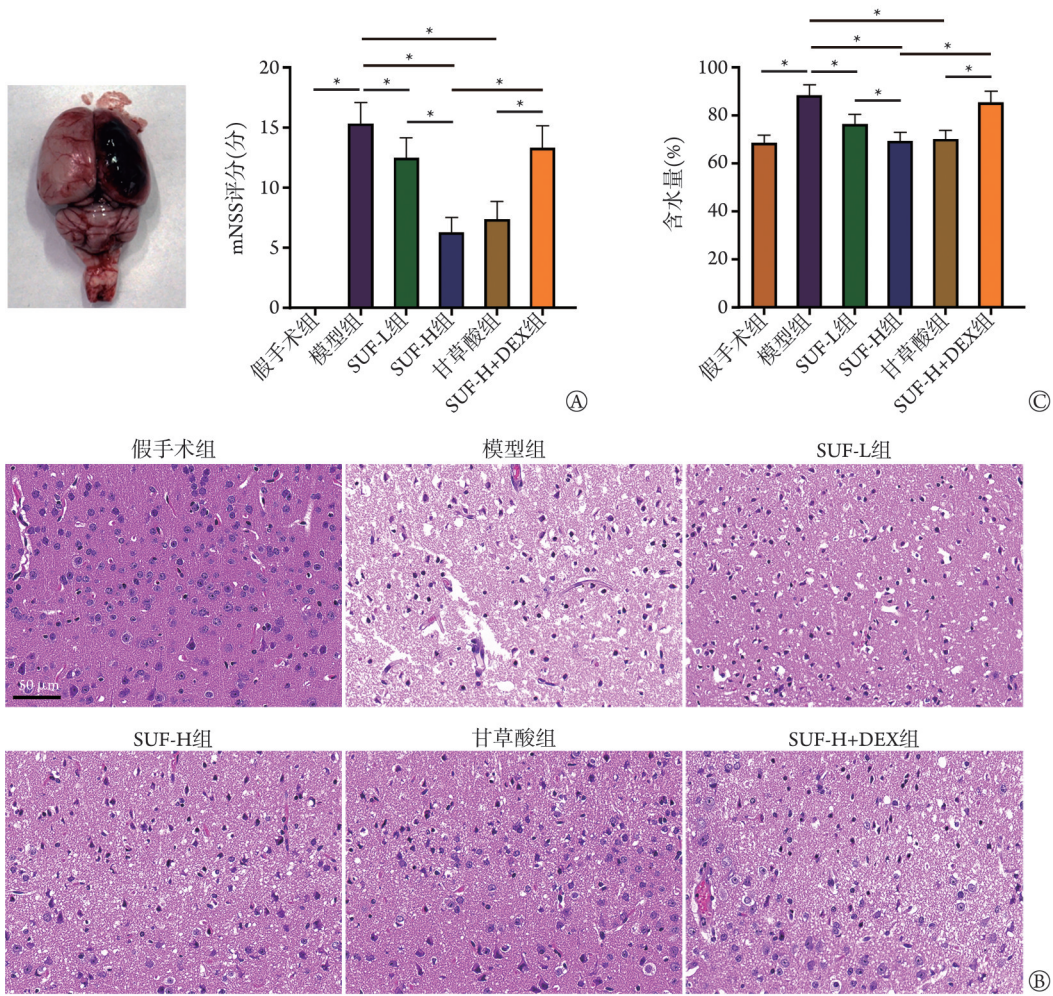


图1 舒芬太尼对创伤性脑损伤大鼠神经功能、脑组织病理学形态及脑含水量的影响

Fig.1 Effects of sufentanil on neurological function, histopathologic feature, and water content of brain in rats with traumatic brain injury

A. 全脑形态图和神经功能评分; B. 脑组织病理学形态(HE染色); C. 脑含水量。*P<0.05。mNSS. 改良神经功能严重度评分法; SUF-L. 25 mg/kg舒芬太尼; SUF-H. 50 mg/kg舒芬太尼; DEX. 右美托咪定

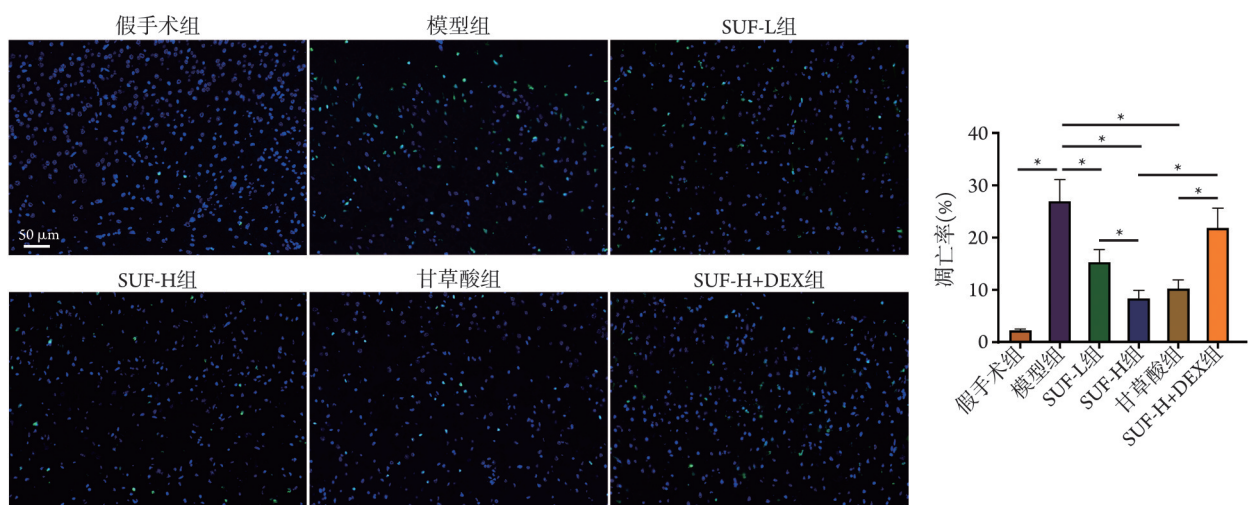


图2 舒芬太尼对创伤性脑损伤大鼠脑神经细胞凋亡的影响(TUNEL染色)

Fig.2 Effects of sufentanil on apoptosis of neurons in brain of rats with traumatic brain injury (TUNEL staining)

*P<0.05。SUF-L. 25 mg/kg舒芬太尼; SUF-H. 50 mg/kg舒芬太尼; DEX. 右美托咪定

严重影响患者的日常生活^[19]。目前, 临床治疗TBI旨在保护脑组织功能, 包括采用药物治疗缓解脑损

伤, 但效果不佳^[20]。本研究采用Feeney自由落体法构建TBI大鼠模型, 结果显示, 与假手术组比较,

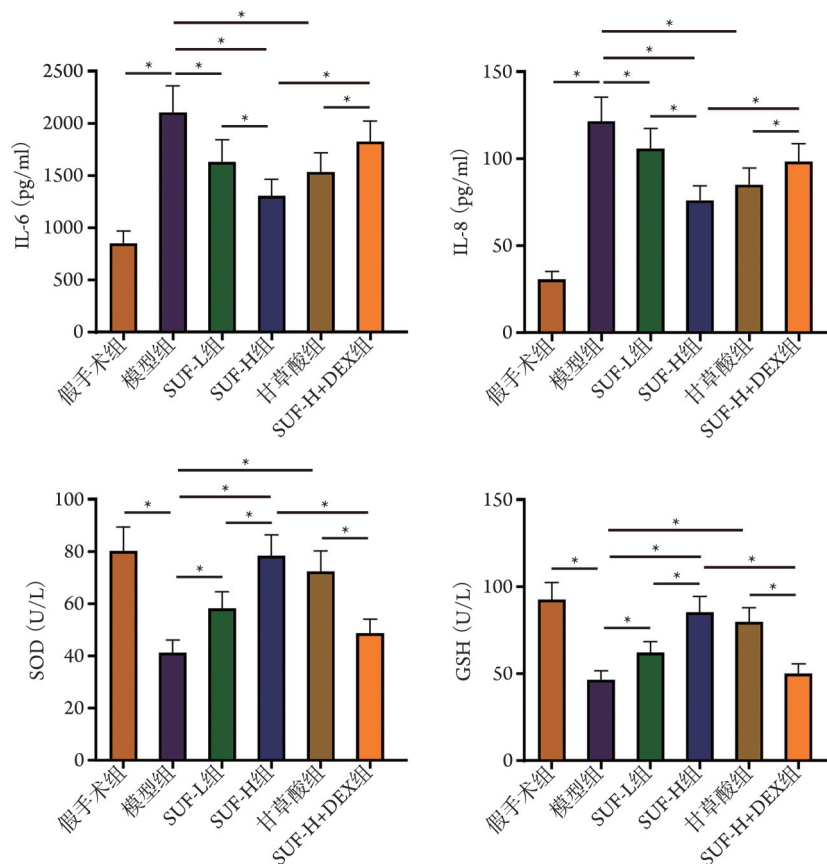


图3 舒芬太尼对创伤性脑损伤大鼠脑组织IL-6、IL-8和SOD、GSH表达水平的影响

Fig.3 Effects of sufentanil on expression of IL-6, IL-8, SOD, and GSH in brain of rats with traumatic brain injury

* $P < 0.05$ 。SUF-L. 25 mg/kg舒芬太尼；SUF-H. 50 mg/kg舒芬太尼；DEX. 右美托咪定；IL. 白细胞介素；SOD. 超氧化物歧化酶；GSH. 谷胱甘肽

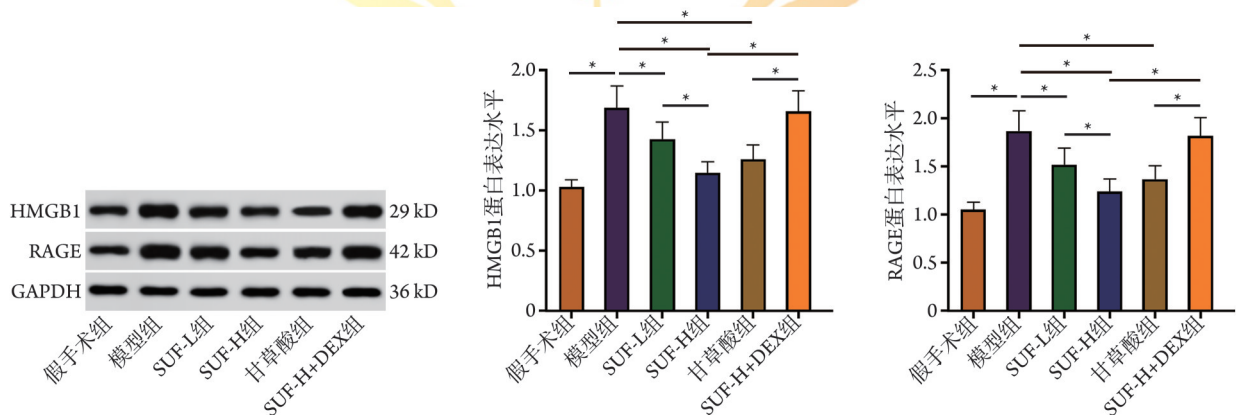


图4 舒芬太尼对创伤性脑损伤大鼠脑组织中HMGB1、RAGE蛋白表达的影响(Western blotting)

Fig.4 Effects of sufentanil on expression of HMGB1 and RAGE proteins in brain of rats with traumatic brain injury(Western blotting)

* $P < 0.05$ 。HMGB1. 高迁移率族蛋白B1；RAGE. 糖基化终产物受体；GAPDH. 甘油醛-3-磷酸脱氢酶；SUF-L. 25 mg/kg舒芬太尼；SUF-H. 50 mg/kg舒芬太尼；DEX. 右美托咪定

模型组大鼠 mNSS 评分及脑含水量增高，脑组织细胞形态不规则，细胞质萎缩明显，且细胞数量减少，脑神经细胞凋亡率增高，脑组织炎症因子 IL-6、IL-8 水平升高，抗氧化应激相关因子 SOD、GSH 水平降低，提示大鼠脑神经细胞凋亡及炎症、氧化应激加剧，可能是导致 TBI 发生的重要原因。

SUF 是一种高亲和力的阿片样物质，可用于镇痛、短暂麻醉，在临床外科手术中发挥重要作用。研究显示，SUF 对机体炎症、氧化应激有一定的抑制作用，可能有治疗炎症相关疾病的潜能^[21]。Xia 等^[22]发现，SUF 起效迅速且安全稳定，对脑外伤患者可发挥良好的镇静作用，降低内分泌代谢的应激

反应,并可抑制炎症反应。Zhu等^[23]发现,SUF在脑缺血再灌注损伤中可发挥抗氧化作用,作为抗氧化剂的替代药物,抑制氧化应激,进而缓解脑损伤。Gu等^[24]发现,SUF可抑制TBI大鼠的炎症、氧化应激水平,可能是通过调控PI3K/Akt信号途径抑制氧化应激及炎症反应,进而发挥神经保护作用。本研究结果显示,给予25或50 mg/kg的SUF后,TBI大鼠mNSS评分降低、脑含水量增高,脑神经细胞凋亡率降低,IL-6、IL-8水平降低,SOD、GSH水平升高,提示SUF可呈剂量依赖性地抑制炎症、氧化应激及神经细胞凋亡,缓解神经炎症及神经功能损伤,进而缓解TBI发展。

HMGB1是一种重要的神经炎症介质,受到炎症刺激后,由神经胶质细胞快速分泌,可激活RAGE表达,进而发挥促炎作用^[25]。Carroll等^[26]发现,在全身性红斑狼疮并发认知障碍的患者中, HMGB1和RAGE蛋白异常高表达;而抑制HMGB1/RAGE通路,可有效缓解神经元死亡,缓解神经炎症及认知障碍。Xin等^[27]发现, HMGB1作为促炎因子,可通过与RAGE相结合,促进炎症加剧,与败血症相关性脑病诱发的神经炎症密切相关。研究发现,在阿尔茨海默病大鼠中,神经炎症可促进疾病的发展,而姜黄素可通过抑制HMGB1/RAGE通路,进而抑制神经炎症进展,缓解病情恶化^[28]。本研究结果显示,经SUF治疗的TBI大鼠脑组织中HMGB1、RAGE蛋白表达下调,提示SUF可能通过抑制HMGB1/RAGE通路的激活,进而影响神经功能损伤并抑制神经炎症;进一步采用HMGB1/RAGE通路抑制剂甘草酸处理后,TBI大鼠的表现与SUF处理后一致;在高浓度SUF干预同时加入HMGB1/RAGE通路激活剂DEX,可部分逆转SUF对TBI大鼠mNSS评分、脑含水量增加,以及脑组织神经细胞凋亡及炎症、氧化应激的影响,提示SUF可缓解TBI大鼠的神经炎症及神经功能损伤,可能是通过抑制HMGB1/RAGE通路实现的。

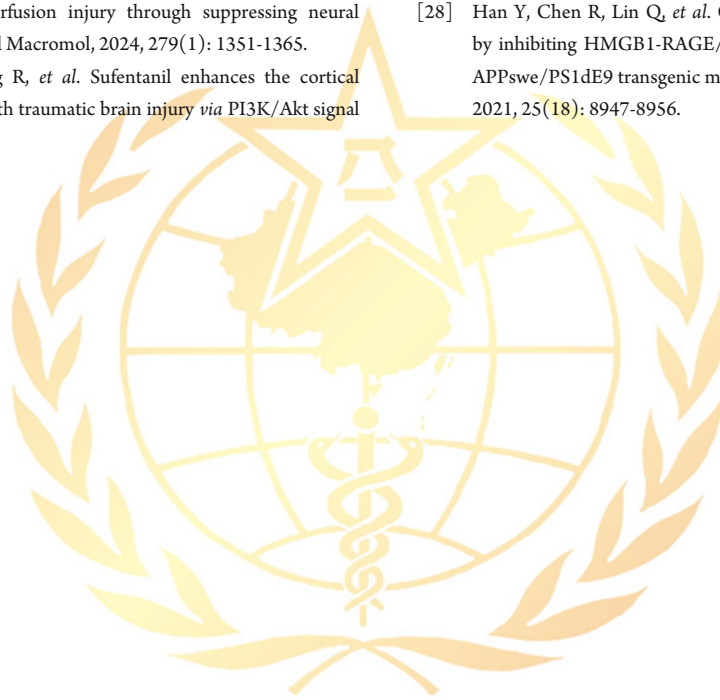
综上,SUF可能是通过抑制HMGB1/RAGE通路抑制TBI大鼠脑组织的神经炎症。本研究仍存在一定的局限性。首先,SUF对TBI的作用机制尚未完全阐明,是否存在其他通路调控的参与尚待验证;其次,SUF对HMGB1/RAGE通路多个层面的间接调控,其上下游分子作用机制尚需深入探究;此外,研究结论尚待细胞水平及临床应用的进一步验证。

【参考文献】

- [1] Wang Z, Wang Z, Wang A, *et al.* The neuroprotective mechanism of sevoflurane in rats with traumatic brain injury *via* FGF2[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 51-64.
- [2] 田和平,钟琦,王耿焕,等. 重型创伤性脑损伤去骨瓣减压应用改良Paine点穿刺监测脑室内颅内压的优势[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(2): 182-187.
- [3] Pei X, Zhang L, Liu D, *et al.* Notoginsenoside R1 attenuates brain injury in rats with traumatic brain injury: possible mediation of apoptosis *via* ERK1/2 signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2023, 18(12): 95903-95916.
- [4] Zhou M, Liu YWY, He YH, *et al.* FOXO1 reshapes neutrophils to aggravate acute brain damage and promote late depression after traumatic brain injury[J]. *Mil Med Res*, 2024, 11(1): 21.
- [5] Zhou D, Liu J, Hang Y, *et al.* TMT-based proteomics analysis reveals the protective effects of Xuefu Zhuyu decoction in a rat model of traumatic brain injury[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 258(7): 2826-2839.
- [6] 高洋,秦合伟,刘丹丹. 间充质干细胞调控免疫反应治疗创伤性脑损伤的作用机制研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(11): 1327-1335.
- [7] Huang H, Wang S, Lin R, *et al.* Sufentanil for spinal analgesia during cesarean section delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Int J Clin Pract*, 2022, 31(21): 47411-474123.
- [8] 李汶谦,李晓霞. 零阿片术后自控镇痛策略在胸腔腹腔镜手术中的应用效果[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(6): 656-662.
- [9] 江慧萍,曹红,沈磊,等. 瑞马唑仑与丙泊酚不同给药顺序在无痛胃镜检查中临床效果对比[J]. *医学新知*, 2024, 34(5): 538-544.
- [10] 蔡顺贵,徐红. 舒芬太尼通过调节SDF-1/CXCR4信号通路对脑出血大鼠的神经功能的改善作用[J]. *广西医科大学学报*, 2023, 40(11): 1821-1828.
- [11] Qiao X, Li W, Zheng Z, *et al.* Inhibition of the HMGB1/RAGE axis protects against cisplatin-induced ototoxicity *via* suppression of inflammation and oxidative stress[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(2): 784-800.
- [12] 吴梦瑶,姚咏明. m⁶A识别蛋白YTH结构域家族蛋白2通过抑制白细胞介素-6受体/Janus激酶2/信号转导及转录激活因子通路介导的高迁移率族蛋白1的释放来减轻炎症反应[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2025, 41(5): 480.
- [13] Wang J, Xin Y, Chu T, *et al.* Dexmedetomidine attenuates perioperative neurocognitive disorders by suppressing hippocampal neuroinflammation and HMGB1/RAGE/NF- κ B signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150(15): 1130-1142.
- [14] 邱会斌,姜金利,李鹏强,等. 金丝桃苷对大鼠颅脑损伤后炎症反应及血脑屏障通透性的影响[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2024, 29(1): 28-34.
- [15] 赵燕,王强,王萃,等. 舒芬太尼调节GAS6/Axl信号通路对高血压性脑出血大鼠血脑屏障和神经损伤的影响[J]. *免疫学杂志*, 2024, 40(7): 581-586.
- [16] 赵旭,陈昭芳. HMGB1抑制剂对脓毒症小鼠T淋巴细胞和单核细胞的作用机制[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2022, 40(2): 192-197.
- [17] 黄文炼,刘鸿雁,任丽蓉,等. 梓醇调节HMGB1-RAGE信号通路对重症急性胰腺炎大鼠肠道炎症的影响[J]. *四川医学*, 2024, 45(12): 1328-1333.
- [18] Liu C, Sun X, Cai Y, *et al.* Pramipexole alleviates traumatic brain injury in rats through inhibiting necroptosis[J]. *Neurosci Lett*, 2022, 791(17): 13691-13704.
- [19] Kuru Bektaşoğlu P, Koyuncuoğlu T, Özeydin D, *et al.* Antioxidant

- and neuroprotective effects of dexpanthenol in rats induced with traumatic brain injury[J]. *Injury*, 2023, 54(4): 1065-1070.
- [20] Fox LC, Scholl JL, Palmer GM, *et al.* Sex differences in the effects of mild traumatic brain injury and progesterone treatment on anxiety-like behavior and fear conditioning in rats[J]. *Exp Neurol*, 2023, 365(28): 1144-1156.
- [21] Wu Q, Shang Y, Bai Y, *et al.* Sufentanil preconditioning protects against myocardial ischemia/reperfusion injury *via* miR-125a/DRAM2 axis[J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(4): 383-391.
- [22] Xia W, Yang C. Safety and efficacy of sufentanil and fentanyl analgesia in patients with traumatic brain injury: a retrospective study[J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28(15): 34611-34623.
- [23] Zhu X, Han X, Wang J. Sufentanil-induced Nrf2 protein ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury through suppressing neural ferroptosis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 279(1): 1351-1365.
- [24] Gu W, Wu M, Zhang R, *et al.* Sufentanil enhances the cortical neurogenesis of rats with traumatic brain injury *via* PI3K/Akt signal pathway[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 3986-3898.
- [25] Zhu K, Zhu X, Yu J, *et al.* Effects of HMGB1/RAGE/cathepsin B inhibitors on alleviating hippocampal injury by regulating microglial pyroptosis and caspase activation in neonatal hypoxic-ischemic brain damage[J]. *J Neurochem*, 2023, 167(3): 410-426.
- [26] Carroll KR, Mizrachi M, Simmons S, *et al.* Lupus autoantibodies initiate neuroinflammation sustained by continuous HMGB1: RAGE signaling and reversed by increased LAIR-1 expression[J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(4): 671-681.
- [27] Xin Y, Wang J, Chu T, *et al.* Electroacupuncture alleviates neuroinflammation by inhibiting the HMGB1 signaling pathway in rats with sepsis-associated encephalopathy[J]. *Brain Sci*, 2022, 12(12): 1732-1745.
- [28] Han Y, Chen R, Lin Q, *et al.* Curcumin improves memory deficits by inhibiting HMGB1-RAGE/TLR4-NF- κ B signalling pathway in APP^{swe}/PS1^{dE9} transgenic mice hippocampus[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(18): 8947-8956.

(责任编辑: 蒋铭敏)



解放军医学杂志®