网络出版时间:2020/5/29 13:02 网络出版地址:http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20200527.1642.003.html

蓝斑介导右美的镇痛镇静作用的神经机制研究

施 伍[1,2],贾 欣[2,3],梁 悦[1],胡丹丹[2,3],王烈成[1],张 玲[2,3]

摘要 **目的** 研究右美托咪定(DEX)对脑干蓝斑(LC)神经元兴奋性的作用以期阐明DEX镇痛和镇静作用的中枢机制。**方法** 以行为学和药理学的方法检测DEX对成年雄性C57BL/6小鼠的机械痛、热痛阈值的影响,并对小鼠进行镇静的行为评分;以在体多通道电生理学技术检测DEX对自由活动的小鼠LC神经元放电的影响;通过行为学方法检测鞘内注射α_2受体拮抗剂和吗啡受体拮抗剂对DEX镇痛及镇静作用的影响。**结果** 腹腔注射高剂量DEX(12~20 μg/kg)时,小鼠的机械痛和热痛阈值明显增高,且表现出明显的镇静,并且DEX的镇静和镇痛作用均有剂量依赖性;在体多通道电生理记录实验显示腹腔注射低剂量DEX增加LC神经元的放电频率,而高剂量DEX则抑制LC神经元的放电频率;鞘内注射α_2受体拮抗剂育亨宾显著抑制低剂量DEX的镇痛作用,却不影响高剂量DEX引起的镇静作用;鞘内注射吗啡受体拮抗剂纳洛酮不影响DEX的镇痛作用。**结论** DEX通过激活蓝斑的下行抑制系统发挥镇痛作用,并且DEX镇痛作用由脊髓α_2受体介导,而DEX的镇静作用则不通过蓝斑到脊髓的下行抑制系统起作用。

关键词 右美托咪定;纳洛酮;育亨宾;蓝斑
中图分类号 Q 423;Q 424
文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2020)06-0831-06
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.06.003

右美托咪定(dexmedetomidine,DEX)是一种高选择性α_2肾上腺素受体激动剂,广泛应用于临床的辅助麻醉和重症监护[1-2]。DEX具有明显的镇静和镇痛作用[3-4],然而其镇静和镇痛的中枢机制尚未完全阐明。脑干蓝斑(locus coeruleus,LC)是脑内去甲肾上腺素能神经元聚集的主要核团,由LC发出的纤维向上可以到达皮层广泛区域参与觉醒和睡眠,由LC向下发出的纤维到达脊髓构成内源性的疼痛下行抑制调控环路[5-6]。大量的研究[7-9]表明DEX在脑内的作用的主要靶点是LC且DEX和吗啡具有协同作用[10]。现利用在体电生理技术在自由活动的小鼠上记录系统性给予不同剂量DEX对LC神经元放电的影响,并结合行为学和药理学实验,研究DEX的镇痛和镇静作用的关系和中枢机制。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂 DEX购自江苏恒瑞医药有限公司;纳洛酮购自上海爱必信公司;育亨宾购自美国Sigma公司。c-Fos一抗购自美国abcam公司;p-ERK一抗购自美国CST公司;二抗购自美国Invitrogen公司。实验动物选用成年健康的SPF级雄性C57BL/6小鼠,体质量20~25 g,共52只,由上海市实验动物资源中心(西普尔-必凯公司)提供,按照实验动物管理条例进行饲养,动物实验方案经上海同济大学动物伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 机械缩足阈值的测定 提前将小鼠放入高架金属网底板的铁笼中适应30 min。测试时,用Von Frey纤维丝垂直刺小鼠后爪脚底,各纤维丝之间需间隔5 s,小鼠在受刺激时若出现快速抬足、抖足或舔足中的任意一种现象,此次刺激反应即被视为阳性反应,用up-down方法统计分析小鼠机械缩足阈值。

1.2.2 热甩尾潜伏期的测定 热甩尾实验中,用软毛巾将小鼠的身体轻轻包住,只露出尾巴,注意头部尤其眼部遮光可以使小鼠尽量安静,将小鼠尾端3~4 cm的尾巴浸入48、50、52 ℃的水浴锅中,为防止小鼠尾巴烫伤,每次测试间隔应大于10 s,以尾回缩出水面的潜伏期,即热甩尾潜伏期为测定痛域的指标。

1.2.3 鞘内注射 使用微量注射器在小鼠L_{4-5}椎间隙进针,当出现轻微甩尾反射则视为成功,30 s内注射完10 μl药物,并剔除有运动障碍的动物。

2019-07-04 接收
基金项目:国家自然科学基金(编号:31271182、31571086、81571293)
作者单位:[1] 安徽医科大学基础医学院生理学教研室,合肥 200032
[2] 同济大学医学院附属第一康复医院,上海 200090
[3] 同济大学医学院解剖、组胚与神经生物系,上海 200092
作者简介:施 伍,男,硕士研究生;
王烈成,男,教授,博士生导师,责任作者,E-mail:wangliecheng@ahmu.edu.cn;
张 玲,女,教授,博士生导师,责任作者,E-mail:lzhang0808@tongji.edu.cn

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.2.4 镇静评定 将单个小鼠置于干净的饲养笼中,让其自由活动,待测小鼠经过 30 min 的适应后,采用 Chuck 的镇静评定量表对其行为进行评分。

1.2.5 电极制作 电极由 16 根单独绝缘的镍铬合金线(内径 35 μm,阻抗 300 ~ 900 KΩ; Stablohm 675,California Fine Wire)组成。16 根微线阵列以 4 ×4 ×4 ×4 图案排列(线之间约 200 μm 间距)。焊接到 18 针连接器(Mil-Max)上,焊接处用 AB 胶封固,裸露的镍铬合金线用聚乙二醇 2000 保护。

1.2.6 电极埋植 将用异氟烷诱导麻醉的小鼠固定于定位仪上,手术期间持续气体麻醉(诱导 3%,维持 1.5%),涂抹金霉素眼膏保护小鼠眼睛,剪开头皮暴露颅骨,将小鼠颅骨调整至符合定位标准的位置。用定位电极在颅骨标记埋植位点,用颅骨钻在该位点开窗。将自制的微丝电极阵列从开窗部位插入 LC 上方(前后距:5.20 mm,旁开距:0.92 mm,深度:3.58 mm),埋植前将电极阵列头端沾取少许 Neuro-DiI 染料(Biotium,美国),以便后期确定埋植位置。将参考电极缠绕到两个颅钉上后拧紧。将 3M Vetbang 组织胶(美国 3M 公司)涂抹于颅骨和颅钉表面,之后迅速用牙科水泥将裸露的电极和颅骨封盖。待牙科水泥坚硬后将小鼠取下,放到电热毯上保温以加快术后恢复。

1.2.7 在体电生理记录 神经元信号记录应在安静房间中的屏蔽箱中进行,并在小鼠电极埋植恢复 7 d 后开始,为了减少电极脱落的风险,记录前将小鼠用异氟烷轻度麻醉后,迅速将埋植在小鼠头上的电极与记录系统相连接,将小鼠放在记录箱中自由活动 30 min 以适应环境,使用多通道数据采集系统同步采集小鼠腹腔注射 DEX 之后鞘内注射纳洛酮或育亨宾后的实时 LC 神经元电信号,采样频率为 500 Hz,记录 40 min。

1.2.8 在体电生理数据分析 为了筛选出高质量的单细胞聚集波,用 Offline Sorter 软件去掉明显的杂波,经筛选的数据用 NeuroExplorer(Nex Technologies,美国)软件分析,可得出 LC 神经元的放电频率的变化图表。

1.2.9 免疫组织化学 切好的脑片漂洗 2 次,液室温封闭 1 h 后,弃封闭液,加入一抗(1∶2 000)4 ℃孵育过夜,再弃一抗漂洗 3 次后加二抗(1∶1 000),室温孵育 2 h 后弃二抗,漂洗 3 次后将脑片贴在载玻片上,封片拍摄。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计分析软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组之间比较用两独立样本 t 检验,多组之间的比较用单因素方差分析;用 GraphPad Prism 5.0 软件绘制统计图。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 腹腔注射 DEX 对小鼠机械性触诱发痛的镇痛和镇静作用 为了明确 DEX 是否影响小鼠机械痛,给予小鼠腹腔注射不同剂量的 DEX(0 ~ 20 μg/kg),每组 5 只,20 min 后使用 Von Frey 纤维丝测量小鼠机械痛。结果显示,DEX 增加小鼠的机械痛阈,并且镇痛作用具有剂量依赖性(图 1 A)。值得注意的是,腹腔注射 DEX 在 10 μg/kg 或以下剂量时,小鼠的痛阈值没有明显改变,只有当 DEX 浓度升高到 12 μg/kg 及以上,小鼠机械痛阈值明显升高。

为了明确 DEX 的镇痛作用是否由镇静效应引起,课题组除了测量不同剂量 DEX 对小鼠的痛阈值的影响以外,同时还对小鼠的镇静行为进行评分。根据小鼠的行为从清醒到睡眠依次以 0 ~ 5 分进行统计(具体评分标准见材料与方法)。结果显示,腹腔注射 DEX 10 ~ 16 μg/kg 时,小鼠并没有明显的镇静作用,而腹腔注射 DEX 升高到 18 μg/kg 及以上时,出现逐渐增强的镇静作用(图 1 B)。以上结果提示,DEX 在小鼠表现出镇痛和镇静双重作用,低剂量时主要表现为镇痛,高剂量时则出现镇静作用,并且 DEX 的镇痛和镇静作用均具有剂量依赖性。

2.2 DEX 对 LC 神经元放电的影响 在小鼠 LC 埋植记录电极(图 2G),使用多通道在体电生理技术记录 LC 神经元放电(图 2E),在小鼠腹腔注射 DEX 20 min 后记录 DEX 对 LC 神经元放电的影响,并与给药前进行比较。实验显示低剂量的 DEX(6 μg/kg)可引起 45.5%(10/22)的 LC 神经元放电频率增加(图 2C、D),18.2%(4/22)的神经元放电频率降低,36.3%(8/22)放电频率不变,记录细胞总数 22 作为分母(图 2F);而高低剂量 DEX(20 μg/kg)则引起大部分(90%,34/38)LC 神经元放电抑制(图 2A、B),5%(2/38)的 LC 神经元放电增加,5%(2/38)不变,记录细胞总数 38 作为分母(图 2F)。该结果提示,不同剂量的 DEX 对 LC 神经元的活动产生不同的作用。

2.3 较高剂量的 DEX(20 μg/kg)降低 LC 去甲肾上腺素能神经元活性 为了确定腹腔注射 DEX 所致的镇静镇痛作用是否有 LC 去甲肾上腺素能神经元的参与,给予小鼠腹腔注射 6、20 μg/kg DEX,运

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

用免疫组织化学的方法对 LC 神经元 c-Fos 和 p-ERK 表达做定性定量分析，并对 LC 去甲肾上腺素能神经元进行染色。结果显示，腹腔注射 DEX(6 μg/kg) 会引起 LC 去甲肾上腺素能神经元活动增加(图 3 A)。腹腔注射 DEX(20 μg/kg) 会引起 LC 去甲肾上腺素能神经元活动下降(图 3 B)。统计各断面被激活的去甲肾上腺素能神经元与所有去甲肾上腺素能神经元的比值发现，在距离 Bregma 点 -5.34 mm 和 -5.40 mm 2 个断面，与腹腔注射 DEX 6 μg/kg 相比，20 μg/kg LC 去甲肾上腺素能神经元活性显著下降(图 3C、D)。

2.4 DEX 对小鼠的镇痛作用由脊髓 α_2 受体介导

为了研究 DEX 的镇痛机制，给予小鼠腹腔注射 DEX(14 μg/kg) 20 min 后于鞘内注射 α_2 受体拮抗剂育亨宾(0.03 μg 溶于 10 μl PBS)。热甩尾实验显示，DEX(14 μg/kg) 明显增加小鼠在 48、50、52 ℃热水中的甩尾潜伏期并且 DEX 抑制小鼠热痛敏的作用可被育亨宾阻断(图 4A)。Von Frey 实验结果也显示育亨宾阻断 DEX 对机械痛的镇痛作用(图 4B)。而高剂量的 DEX(20 μg/kg) 的镇痛及镇静作

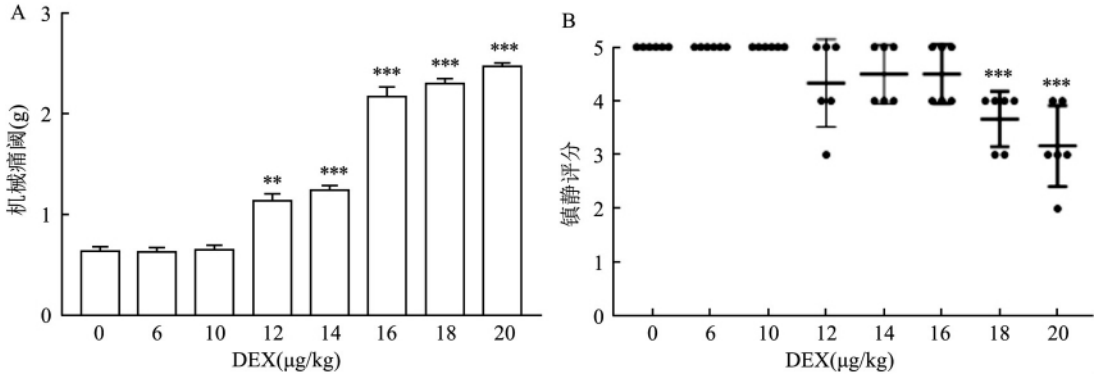

图 1 DEX 对小鼠镇痛和镇静作用

A: 不同剂量 DEX 小鼠的机械痛阈; B: 不同剂量 DEX 小鼠的镇静评分; 与 0 μg/kg DEX 比较: ** $P<0.01$, *** $P<0.001$

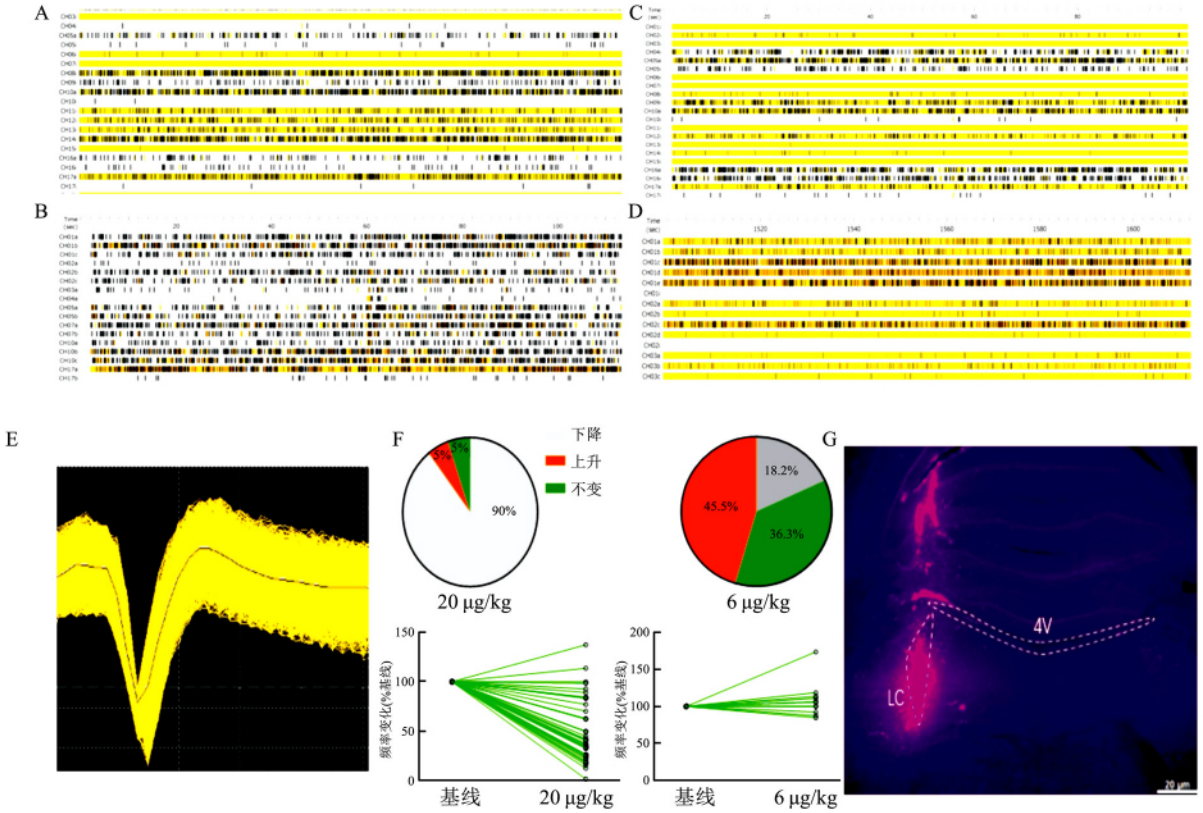

图 2 DEX 对 LC 神经元放电频率的影响

A、B: 腹腔注射 DEX(20 μg/kg) 前(A) 和后(B) 的 LC 放电光栅图; C、D: 腹腔注射 DEX(6 μg/kg) 前(C) 和后(D) 的 LC 放电光栅图; E: 单个神经元放电模式图; F: 腹腔注射 DEX 20、6 μg/kg 后 LC 放电频率变化的细胞数的比例和分布图; G: 电极埋植位点示意图 ×5

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

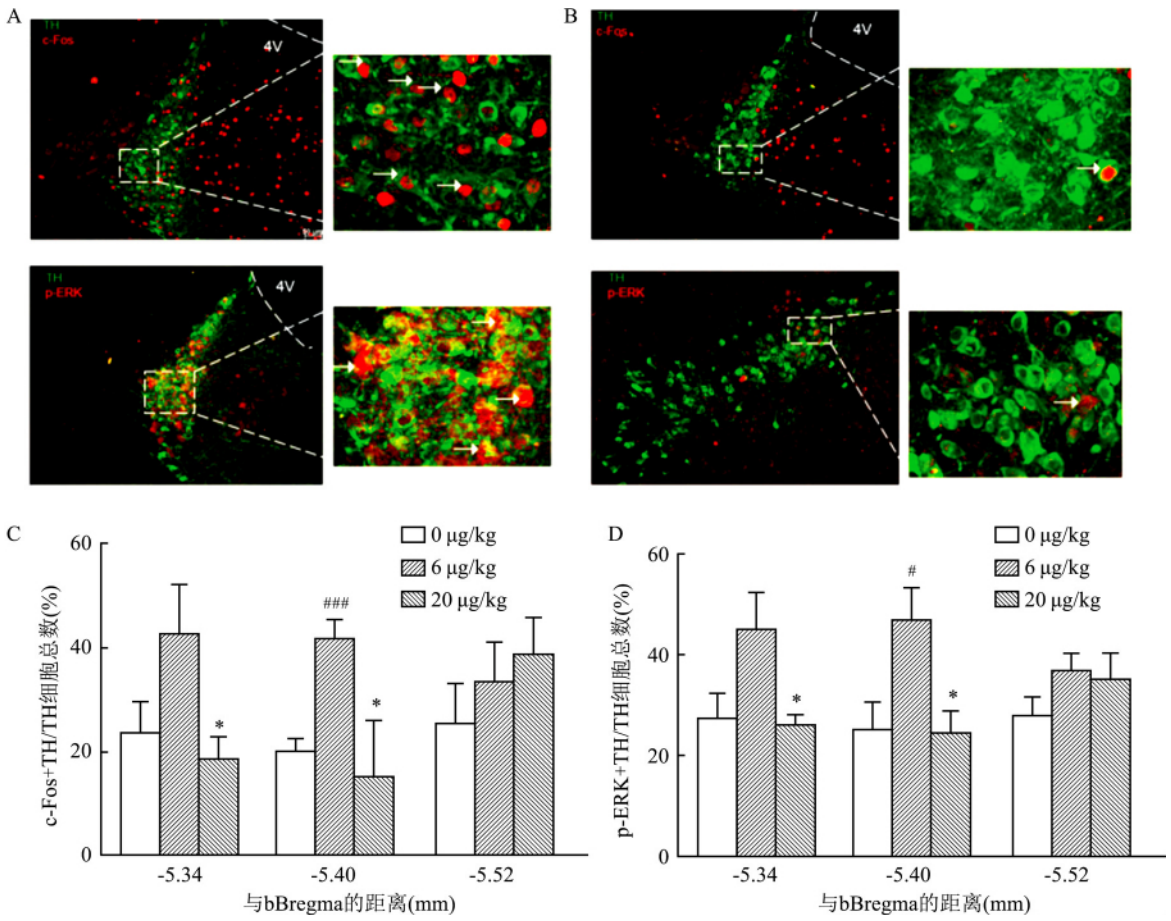

图 3　DEX 对 LC 神经元 c-Fos 和 p-ERK 表达的影响

A: 腹腔注射 DEX(6 μg/kg) 对 LC 神经元 c-Fos 和 p-ERK 表达的情况示意图 ×20; B: 腹腔注射 DEX(20 μg/kg) 对 LC 神经元 c-Fos 和 p-ERK 表达的情况示意图(箭头指 TH 神经元和 c-Fos 或 p-ERK 共标的细胞) ×20; C: 腹腔注射不同浓度 DEX 对 LC 神经元 c-Fos 表达的情况比较; D: 腹腔注射不同浓度 DEX 对 LC 神经元 p-ERK 表达的情况比较; 与 6 μg/kg 组比较: $^{*}P<0.05$; 与 0 μg/kg 组比较: $^{###}P<0.001$, $^{#}P<0.05$

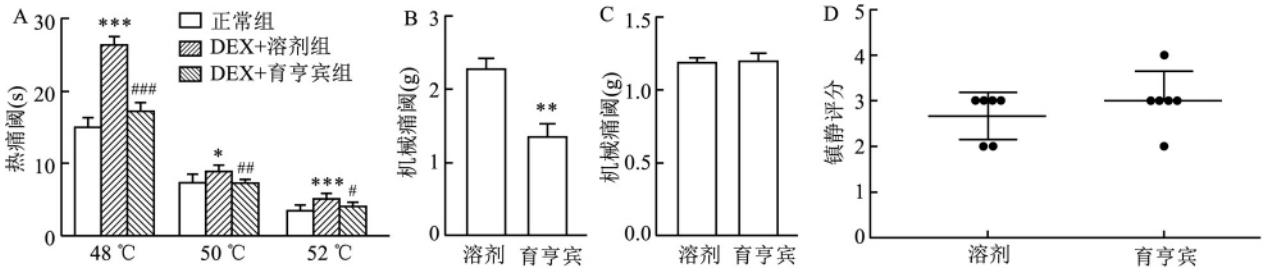

图 4　低剂量的 DEX 对小鼠机械痛和热痛的镇痛作用均由脊髓 α_2 受体介导

A: 腹腔注射 DEX 后鞘内注射育亨宾在不同温度下对热甩尾潜伏期的影响; B: 腹腔注射 14 μg/kg DEX 后鞘内注射育亨宾对机械痛阈的影响; C: 腹腔注射 20 μg/kg DEX 后鞘内注射育亨宾对机械痛域的影响; D: 腹腔注射 20 μg/kg DEX 后鞘内注射育亨宾对镇静评分的影响; 与正常组比较: $^{***}P<0.001$, $^{*}P<0.05$; 与 DEX + 溶剂组比较: $^{###}P<0.001$, $^{##}P<0.01$, $^{#}P<0.05$

用并不受 α_2 受体拮抗剂育亨宾(0.03 μg 溶于 10 μl PBS) 的影响(图 4C、D)。以上结果提示低剂量 DEX 抑制机械痛敏和热痛敏的作用均由脊髓 α_2 受体介导,而高剂量 DEX 的镇静作用不受脊髓 α_2 受体影响。

2.5　纳洛酮不能逆转 DEX 的镇痛作用　为研究 DEX 镇痛效果是否与吗啡受体相关,小鼠腹腔注射 DEX(14 μg/kg) 20 min 后鞘内注射纳洛酮(0.03 ng 溶于 10 μl PBS) 并不影响小鼠的热痛行为(图 5A); 鞘内注射 0.3 ng 和 30 ng 纳洛酮也不影响小鼠的机械痛行为(图 5B)。实验结果表明 DEX 对热痛和机械痛的镇痛作用并不经脊髓的吗啡受体介导。

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

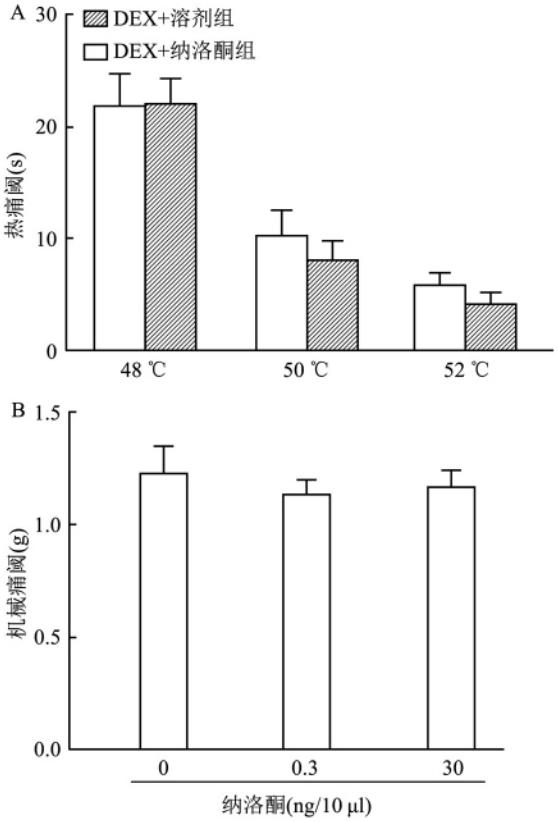

图5 低剂量DEX的镇痛作用不依赖吗啡受体

A:腹腔注射DEX后鞘内注射纳洛酮对热甩尾潜伏期的影响;B:腹腔注射14 μg/kg DEX后鞘内注射纳洛酮对机械痛阈的影响

3 讨论

大量的研究[11]证明以不同的途径给予DEX均可以产生镇痛效应,但因为DEX也有明显的镇静作用,因此为了研究系统给予DEX对小鼠镇痛和镇静的作用及其机制,课题组首先给小鼠腹腔注射不同剂量的DEX,观察对小鼠机械痛阈的影响并对镇静行为进行评分。显示在低剂量时DEX只有镇痛作用而不产生镇静作用。随着剂量升高,DEX使小鼠出现明显的镇静行为,且DEX的镇痛和镇静作用均具有量效关系,这一结果提示不同剂量的DEX可能通过不同的机制产生镇痛和镇静作用。

脑干的蓝斑核是包括DEX在内的多种肾上腺素α_2受体的激动剂主要作用的核团[12]。离体脑片膜片钳实验显示30 nmol/L的DEX可以直接通过LC神经元膜上的肾上腺素α_2受体使神经元产生超激化[7]。Funai et al[13]使用在体脊髓膜片钳技术证明腹腔给予低剂量的DEX(<10 μg/kg)可以增强脊髓背角神经元的抑制性突触后电位;而同样剂量的DEX在LC主要产生兴奋神经元的作用。因此可以确定DEX不仅对不同部位的神经元产生不同的作用,而且不同浓度的DEX对神经元的作用也有所不同。然而DEX对清醒小鼠的LC神经元活动究竟产生怎样的作用至今却未见报道。为了避免麻醉药物的影响,进一步明确DEX镇静和镇痛作用的神经机制,课题组采用多通道在体电生理记录技术检测了不同剂量DEX对自由活动小鼠蓝斑神经元放电的影响。显示低剂量的DEX主要增加LC的神经元放电频率,而高剂量的DEX则使大部分神经元的放电产生抑制。由于LC发出下行纤维主要到达脊髓构成疼痛的下行抑制环路[12],为了确定DEX对疼痛的调控是否由LC到脊髓的下行环路介导,课题组给予脊髓鞘内注射肾上腺素α_2受体阻断剂育亨宾,结果显示育亨宾可以阻断DEX对热痛和机械痛的镇痛作用,这一研究结果表明了DEX激活了LC到脊髓的下行痛抑制环路并且脊髓α_2受体介导了DEX的镇痛作用。由于脊髓的α_2受体可表达在LC到脊髓的下行纤维以及脊髓的神经元中[14],DEX的镇痛作用主要由突触前还是突触后的α_2受体介导仍需要进一步的研究。然而,鞘内给与α_2受体拮抗剂并不影响高剂量DEX引发的镇痛和镇静作用,推测高剂量DEX可能通过抑制LC神经元的活动从而抑制了LC上行的与觉醒相关的神经环路产生镇静作用。对于不同浓度的DEX为什么会对LC神经元兴奋性和由LC构成的神经环路产生不同的作用,其机制还需要进一步地深入研究。

大量的来自临床的研究显示,DEX和吗啡具有协同作用,DEX与吗啡同时使用可以降低吗啡使用量,具有减少吗啡成瘾的作用[10]。为了研究DEX的镇痛作用是否为吗啡受体依赖,课题组给予小鼠鞘内注射纳洛酮,显示DEX对热痛和机械痛的镇痛作用均不受纳络酮影响,提示DEX的镇痛作用并不依赖吗啡受体。

参考文献

[1] Riker R R, Shehabi Y, Bokesch P M, et al. Dexmedetomidine *vs* midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial [J]. JAMA, 2009, 301(5): 489-99.

[2] Pandharipande P P, Pun B T, Herr D L, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine *vs* lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial [J]. JAMA, 2007, 298(22): 2644-53.

[3] Hall J E, Uhrich T D, Barney J A, et al. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions [J]. Anesth Analg, 2000, 90(3): 699-705.

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[4] Park H J, Kim Y H, Koh H J, et al. Analgesic effects of dexmedetomidine in vincristine-evoked painful neuropathic rats [J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(11): 1411 - 7.

[5] Zhao Z Q. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia [J]. Prog Neurobiol, 2008, 85(4): 355 - 75.

[6] Martin W J, Gupta N K, Loo C M, et al. Differential effects of neurotoxic destruction of descending noradrenergic pathways on acute and persistent nociceptive processing [J]. Pain, 1999, 80(1 - 2): 57 - 65.

[7] Chiu T H, Chen M J, Yang Y R, et al. Action of dexmedetomidine on rat locus coeruleus neurones: intracellular recording in vitro [J]. Eur J Pharmacol, 1995, 285(3): 261 - 8.

[8] Jorm C M, Stamford J A. Actions of the hypnotic anaesthetic, dexmedetomidine, on noradrenaline release and cell firing in rat locus coeruleus slices [J]. Br J Anaesth, 1993, 71(3): 447 - 9.

[9] Riihioja P, Jaatinen P, Haapalinna A, et al. Effects of dexmedetomidine on rat locus coeruleus and ethanol withdrawal symptoms during intermittent ethanol exposure [J]. Alcohol Clin Exp Res, 1999, 23(3): 432 - 8.

[10] Peng K, Zhang J, Meng X W, et al. Optimization of postoperative intravenous patient-controlled analgesia with opioid-dexmedetomidine combinations: an updated meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials [J]. Pain Physician, 2017, 20(7): 569 - 96.

[11] Nie B, Zhang S, Huang Z, et al. Synergistic interaction between dexmedetomidine and ulinastatin against vincristine-induced neuropathic pain in rats [J]. J Pain, 2017, 18(11): 1354 - 64.

[12] Whittington R A, Virág L. Dexmedetomidine-induced decreases in accumbal dopamine in the rat are partly mediated via the locus coeruleus [J]. Anesth Analg, 2006, 102(2): 448 - 55.

[13] Funai Y, Pickering A E, Uta D, et al. Systemic dexmedetomidine augments inhibitory synaptic transmission in the superficial dorsal horn through activation of descending noradrenergic control: an *in vivo* patch-clamp analysis of analgesic mechanisms [J]. Pain, 2014, 155(3): 617 - 28.

[14] Malmberg A B, Hedley L R, Jasper J R, et al. Contribution of alpha(2) receptor subtypes to nerve injury-induced pain and its regulation by dexmedetomidine [J]. Br J Pharmacol, 2001, 132(8): 1827 - 36.

The mechanisms of locus coeruleus mediates the analgesic and sedative effects of dexmedetomidine

Shi Wu[1,2], Jia Xin[2,3], Liang Yue[1], et al

([1] *Biopharmaceutical Research Institute, Anhui Medical University, Hefei* 230032;
[2] *The First Affiliated Rehabilitation Hospital of Tongji University Medical College, Shanghai* 200090;
[3] *Dept of Anatomy, Embryology and Neurobiology, School of Medicine, Tongji University, Shanghai* 200092)

Abstract ***Objective*** To study the effects of dexmedetomidine (DEX) on the excitability of locus coeruleus (LC) neurons in the brain stem in order to elucidate the central mechanisms of the analgesic effects of DEX. ***Methods*** The effects of DEX on the mechanical and thermal pain thresholds in adult male C57BL/6 mice were examined and the sedative behavior scores were evaluated. The effects of DEX on the discharge of LC neurons in free moving mice were measured by multichannel electrophysiology *in vivo*. The analgesic and sedative effects of DEX were detected by behavioral tests with intrathecal injection of α_2 receptor antagonists or morphine receptor antagonists. ***Results*** Dex in high dose (12 ~ 20 μg/kg) intraperitoneal injected could increase the thresholds of mechanical and thermal pain in mice and they showed significant sedation. Both the sedative and analgesic effects of DEX were dose-dependent. Multichannel electrophysiological recordings *in vivo* showed that the discharge frequencies of LC neurons were increased by DEX in low dose, while they were decreased by DEX in high dose. Intrathecal injection of yohimbine, an α_2 receptor antagonist, significantly inhibited the analgesic effect of DEX in low dose, but did not affect the sedative effect of DEX in high dose. Intrathecal injection of naloxone, a morphine receptor antagonist, did not affect the analgesic effect of DEX. ***Conclusion*** DEX exerts analgesic effects by activating the descending inhibition system of LC, and the spinal α_2 receptor involves in analgesic effects of DEX. Nevertheless, the sedative effects of DEX are not mediated by the descending inhibition system from LC to spinal cord.

Key words dexmedetomidine; naloxone; yohimbine; locus coeruleus

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net