

本文引用:雷华娟,滕永杰,税林辉,周宁博,陈梦,黄若茹,刘柏炎.七氟烷对老年大鼠认知功能和海马突触可塑性的影响[J].湖南中医药大学学报,2021,41(6):842-846.

# 七氟烷对老年大鼠认知功能和海马突触可塑性的影响

雷华娟<sup>1,2</sup>,滕永杰<sup>1</sup>,税林辉<sup>1</sup>,周宁博<sup>1</sup>,陈梦<sup>1</sup>,黄若茹<sup>2</sup>,刘柏炎<sup>2\*</sup>

(1.湖南中医药大学第一附属医院麻醉科,湖南长沙410007;2.湖南中医药大学,湖南长沙410208)

**[摘要]** **目的** 观察七氟烷对老年大鼠认知功能和海马突触可塑性的影响。**方法** 30只老年SD大鼠随机分为对照组(C组)和七氟烷组(S组),每组15只,S组暴露于3%七氟烷、30% O<sub>2</sub>、5% CO<sub>2</sub>环境,C组暴露于30% O<sub>2</sub>和5% CO<sub>2</sub>环境,每天干预2 h,连续3 d。于干预结束前1 h(T<sub>0</sub>)、干预停止(T<sub>1</sub>)、干预停止后1 h(T<sub>2</sub>)、干预停止后2 h(T<sub>3</sub>)测试大鼠大脑中动脉收缩期最大流速(peak systolic velocity, PSV)、舒张末期血流速度(end diastolic velocity, EDV)和阻力指数(resistance index, RI)的变化,观察大脑中动脉血流动力学情况;于干预停止后24 h(T<sub>4</sub>)、48 h(T<sub>5</sub>)、72 h(T<sub>6</sub>)应用水迷宫和旷场实验测试大鼠的认知功能和情绪状态;并用透射电子显微镜观察大鼠的突触面积和囊泡面积。**结果** 大脑中动脉血流动力学显示,与C组比较,S组T<sub>0</sub>大脑中动脉血管RI、PSV、EDV降低,T<sub>1</sub>以后大脑中动脉血流阻力逐渐恢复;七氟烷暴露后3 d,与C组比较,S组T<sub>4</sub>、T<sub>5</sub>潜伏期增加,寻找平台时间延长,穿梭次数减少( $P<0.05$ );旷场实验显示,七氟烷干预后,与C组比较,S组T<sub>4</sub>、T<sub>5</sub>周围格活动增加,中央格活动时间减少,直立次数增加( $P<0.05$ );透射电子显微镜显示,与C组比较,S组大鼠的突触面积、囊泡面积减少( $P<0.05$ )。**结论** 七氟烷暴露可扩张大脑中动脉,扩张血管的作用很快就消失;重复暴露于七氟烷的SD老年大鼠可出现认知功能损害,并容易发生焦虑;七氟烷通过改变神经元突触的可塑性而损伤SD老年大鼠海马的认知功能。

**[关键词]** 七氟烷;老年大鼠;认知功能;海马神经元;突触可塑性;大脑中动脉;血流动力学

**[中图分类号]** R277.7;R614

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.06.005

## Effects of Sevoflurane on Cognitive Function and Hippocampus Synaptic Plasticity in Aged Rats

LEI Huajuan<sup>1,2</sup>, TENG Yongjie<sup>1</sup>, SHUI Linhui<sup>1</sup>, ZHOU Ningbo<sup>1</sup>, CHEN Meng<sup>1</sup>, HUANG Ruoru<sup>2</sup>, LIU Boyan<sup>2\*</sup>

(1. Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the sevoflurane intervention on cognitive function and synaptic plasticity in hippocampus of aged rats. **Methods** 30 SD aged rats were randomly divided into the control group (group C) and sevoflurane group (group S), with 15 rats in each group. Group S was exposed to 3% sevoflurane, 30% oxygen, 5% CO<sub>2</sub>, group C was exposed to 30% oxygen, 5% CO<sub>2</sub> for 2 hours, 3 days in total. The peak systolic velocity (PSV), end diastolic velocity (EDV), resistance index (RI) were measure to test middle cerebral artery velocity on 1 hour before the end of sevoflurane intervention (T<sub>0</sub>), immediate end of sevoflurane intervention (T<sub>1</sub>), 1 hour after the end of sevoflurane intervention (T<sub>2</sub>), 2 hour after the end of sevoflurane intervention (T<sub>3</sub>). The cognitive function and emotional state were measured by water maze test and open field test on 24 hours (T<sub>4</sub>), 48 hours (T<sub>5</sub>) and 72 hours (T<sub>6</sub>) after the end of sevoflurane intervention, and hippocampus synaptic vesicles and area was measured by transmission electron microscopy. **Results** Hemodynamics of the middle cerebral artery showed that,

**[收稿日期]** 2020-12-16

**[基金项目]** 湖南省卫生计生委项目(B20180637);湖南省科技厅重点研发项目(2015JC3071);湖南中医药大学校级重点项目(2019XJJ040)。

**[作者简介]** 雷华娟,女,在读博士研究生,副主任医师,研究方向:中医药在神经系统疾病中的防治作用、围手术期脑保护。

**[通信作者]** \*刘柏炎,男,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,E-mail:liubaiyan@126.com。

compared with group C, RI, PSV and EDV of middle cerebral artery in group S decreased on T0, middle cerebral artery resistance gradually restored after T1. Compared with group C, the latency on T4 and T5 increased, platform searching time increased, the crossing times reduced in group S after 3 days of sevoflurane exposure ( $P<0.05$ ). Open field experiments showed that, compared with group C, the peripheral lattice activity time increased, central lattice activity time decreased, the number of standing time was increased on T4 and T5 in group S after 3 days of sevoflurane exposure ( $P<0.05$ ). Transmission electron microscopy showed hippocampus synaptic area, vesicle size decreased in group S compared with group C ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Exposure to sevoflurane can dilate the middle cerebral artery and the vessel dilating effect soon disappeared. The repeated exposure to sevoflurane can impair cognitive function on aged SD rats, and the aged SD rats were prone to anxiety. Sevoflurane could impair cognitive function of aged SD rats by altering the synaptic plasticity on hippocampal neurons.

[**Keywords**] sevoflurane; aged rat; cognitive function; hippocampal neuron; synapse plasticity; middle cerebral artery; hemodynamics

海马是学习、记忆等认知功能的高级中枢,海马锥体神经元密集,结构相对较简单,也是整个中枢神经系统中对缺血、缺氧、炎症等各种损伤耐受能力最差的部位之一<sup>[1]</sup>。吸入麻醉药对海马神经的损伤作用导致术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)已经在全世界范围内得到广泛的重视<sup>[2]</sup>。目前,七氟烷暴露导致海马损伤的作用机制尚未研究清楚。炎症<sup>[3]</sup>、钙超载<sup>[4]</sup>、凋亡<sup>[5]</sup>、离子超载和铁死亡<sup>[6]</sup>等是七氟烷致海马损伤的可能机制。突触是学习、记忆的基础,神经元突触的可塑性包括神经元的突起和突触数量、形态及功能的变化,是神经系统生长发育、神经元损伤与修复、认知行为和学习记忆的神经生物学基础<sup>[7]</sup>。七氟烷致海马损伤最终是否引起突触的减少或者丢失,导致长时程增强(long term potential, LTP)改变,值得进一步探究。故本研究的目的在于观察七氟烷干预对老年SD大鼠行为学、大脑中动脉血流动力学和突触可塑性的影响,以探究七氟烷致海马损伤导致认知功能改变的可能机制,为临床防治七氟烷引起的脑损伤提供实验依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 动物

22月龄SPF级SD雄性大鼠30只,体质量( $525.74\pm 14.72$ )g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,饲养于湖南中医药大学实验动物中心。实验动物生产许可证号:SCXK(湘)2019-0005。

### 1.2 主要试剂与仪器

七氟烷(批号:16043031,江苏恒瑞医药有限公司)。Philips CX 50彩色多普勒超声诊断仪(荷兰飞利浦公司);TG22-WS台式高速离心机(长沙湘锐离心机有限公司);DSX100奥林巴斯光学显微镜(日本奥林巴斯公司);Tecna G2 Spirit赛默飞桌面

型透射电子显微镜(美国赛默飞公司);GNP-9080型隔水式恒温培养箱(长沙湘锐离心机有限公司);Centrifuge 5415R型小型冷冻离心机(德国Eppendorf公司);Smart 3.0 Morris水迷宫设备(西班牙Panlab公司);Intellivue MP50血氧饱和度检测仪(荷兰飞利浦公司);Plus Vamous麻醉气体检测仪(德国Dräger公司)。

## 2 方 法

### 2.1 动物分组与给药

30只健康老年SD大鼠在正常条件下适应性饲养7d后,不限制进水,12h光照和12h黑暗处理,在室温25℃,湿度为60%~80%的环境下自由饮食和活动。按照随机数字法随机分成对照组(C组)、七氟烷暴露组(S组),每组15只。将大鼠置于麻醉箱中,一个管道进气,一个管道出气,S组调节七氟烷挥发罐,吸入3%七氟烷、30% O<sub>2</sub>和5% CO<sub>2</sub> 2h,连续3d<sup>[8]</sup>,用麻醉气体检测仪连续监测麻醉箱内的气体。密封箱内的温度用加热垫保持在(30±1)℃,7d后进行水迷宫训练5d,然后对大鼠认知功能进行测试,有认知功能障碍的大鼠剔除实验。C组在30% O<sub>2</sub>和5% CO<sub>2</sub>环境下每天干预2h,连续3d。干预时均用血氧饱和度检测仪监护大鼠的心率和SPO<sub>2</sub>。SPO<sub>2</sub><90%,持续超过5min则剔除实验。干预结束后进行30min SPO<sub>2</sub>和心率的监测。

### 2.2 彩色多普勒超声检测大鼠大脑中动脉血流动力学情况

大鼠固定在夹板上,充分暴露凶门,以前凶为声窗,从冠状切面和矢状切面连续扇形扫描,矢状切面检查时将探头左右移动,使用彩色多普勒超声显示大脑动脉环,应用Philips CX 50脉冲多普勒测量S5-8探头,频谱10MHz,测试七氟烷干预结束前

2 h(T0)、七氟烷吸入结束(T1)、七氟烷吸入结束后1 h(T2)、七氟烷吸入结束后2 h(T3)大脑中动脉的收缩期最大流速(peak systolic velocity, PSV)、舒张末期血流速度(end diastolic velocity, EDV)和阻力指数(resistance index, RI),超声多普勒取样线与大脑中动脉血流夹角 $\leq 30^\circ$ ,所有参数测量3次取平均值。

### 2.3 水迷宫测试评估大鼠的空间学习记忆能力

七氟烷干预前5 d进行连续训练,水迷宫是直径为180 cm,高为50 cm的圆形水池,人为将水池分为4个象限,并在左上象限中放置平台,平台直径为10 cm,位于水面下1 cm。分别在4个不同的象限连续训练大鼠5 d,并进行获得性训练、探查训练、对位训练、对位探查训练<sup>[9]</sup>。训练5 d后,进行七氟烷干预,干预结束后24 h(T4)、48 h(T5)、72 h(T6)进行水迷宫测试。最终使用数据采集系统记录潜伏期、平台时间和穿梭次数来监测大鼠的空间记忆和工作记忆能力。

### 2.4 旷场实验检测大鼠的自主活动能力和焦虑状态

旷场实验所用测试箱为底边平均分为9格,长、宽、高分别为100 cm $\times$ 100 cm $\times$ 40 cm的黑色敞箱,总测试时间为5 min,固定测试时间为早上10点。测试前将大鼠在黑暗、安静的测试房适应1 h,每次测试1只,开始从中间格子放入大鼠并由数据采集系统记录每5 min内的直立次数、周围格及中央格停留的时间,每只大鼠测试结束后用75%酒精擦拭场地<sup>[10]</sup>。

### 2.5 电镜检测大鼠海马神经元突触及囊泡面积

完成行为学测试后,用10%水合氯醛(0.4 mg/kg)腹腔注射麻醉大鼠,用100 mL 4℃生理盐水经

左心室灌注,断头取大脑海马。然后用2.5%戊二醛固定海马,PBS(pH 7.3)漂洗、固定,漂洗、脱水,并将海马渗透过夜包埋,最后将海马组织切成50 nm超薄切片,整个切片上下左右分别选取2个点进行摄片。电镜摄片面积为5.6  $\mu\text{m}$  $\times$ 6.0  $\mu\text{m}$ ,即为观察1.68  $\mu\text{m}^2$ 的突触数目,计算规定范围内海马神经元突触囊泡面积和突触面积<sup>[11]</sup>。

### 2.6 统计学分析

应用SPSS 20.0统计软件对数据进行统计分析,计量资料用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,采用单因素方差分析(One way ANOVA)检验,方差齐性时,组间两两比较采用LSD检测;方差不齐时,采用Tamhan's T2检测。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 七氟烷干预对大鼠大脑中动脉血流动力学的影响

与C组比较,S组在T0期的PSV、EDV、RI明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );S组在T1、T2、T3期的PSV、EDV、RI逐渐恢复,与C组之间的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

### 3.2 七氟烷干预对大鼠水迷宫测试的影响

S组在T4、T5平均潜伏期明显长于C组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );且S组在T4、T5寻找平台的时间增加并长于C组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );S组在T4、T5平均穿梭次数明显少于C组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );在T6期,两组之间平均潜伏期、平台时间和平均穿梭次数的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

表1 两组大鼠大脑中动脉血流动力学变化情况(cm/s,  $n=15, \bar{x}\pm s$ )

时间	PSV/(cm/s)		EDV/(cm/s)		RI	
	C组	S组	C组	S组	C组	S组
T0	9.34 $\pm$ 1.15	8.43 $\pm$ 1.12*	3.32 $\pm$ 1.35	3.04 $\pm$ 1.24*	0.68 $\pm$ 0.04	0.54 $\pm$ 0.08*
T1	9.12 $\pm$ 1.14	9.21 $\pm$ 1.11	3.31 $\pm$ 1.22	3.11 $\pm$ 1.31	0.66 $\pm$ 0.14	0.62 $\pm$ 0.15
T2	9.52 $\pm$ 1.26	9.31 $\pm$ 1.13	3.57 $\pm$ 1.02	3.38 $\pm$ 2.24	0.65 $\pm$ 0.11	0.64 $\pm$ 0.13
T3	9.02 $\pm$ 1.17	9.11 $\pm$ 1.18	3.61 $\pm$ 1.62	3.42 $\pm$ 2.41	0.61 $\pm$ 0.15	0.63 $\pm$ 0.12

注:与C组比较,\* $P<0.05$

表2 两组大鼠水迷宫定位巡航情况比较( $n=15, \bar{x}\pm s$ )

时间	平均潜伏期/s		平均穿梭次数/次		平台时间/s	
	C组	S组	C组	S组	C组	S组
T4	46.32 $\pm$ 3.18	56.61 $\pm$ 3.12*	5.31 $\pm$ 1.22	3.11 $\pm$ 1.31*	57.38 $\pm$ 1.31	70.13 $\pm$ 3.15*
T5	45.23 $\pm$ 2.72	55.61 $\pm$ 3.12*	5.57 $\pm$ 1.02	3.38 $\pm$ 2.24*	55.43 $\pm$ 3.85	66.30 $\pm$ 4.32*
T6	44.42 $\pm$ 3.42	45.61 $\pm$ 3.12	6.19 $\pm$ 1.62	5.12 $\pm$ 2.41	54.31 $\pm$ 3.24	56.71 $\pm$ 4.04

注:与C组比较,\* $P<0.05$

表3 两组大鼠旷场实验的比较( $n=15, \bar{x} \pm s$ )

时间	5 min 直立次数/次		5 min 周围格活动时间/s		5 min 中央格活动时间/s	
	C组	S组	C组	S组	C组	S组
T4	96.61±10.12	111.41±7.61*	135.11±1.31	185.31±1.22*	70.13±3.15	57.38±1.31*
T5	98.61±3.52	110.23±8.72*	143.38±2.24	187.57±1.02*	66.30±4.32	55.43±3.85*
T6	97.42±6.42	102.61±3.12	146.19±1.62	151.12±2.41	54.31±3.24	56.71±4.04

注:与C组比较,\* $P<0.05$

### 3.3 七氟烷干预对大鼠旷场实验的影响

七氟烷干预后,S组大鼠T4、T5期直立次数明显多于C组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );S组在T4、T5期周围格活动时间明显长于C组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );S组在T4、T5期中央格活动时间明显短于C组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );S组在T6期的直立次数、周围格活动时间和中央格活动时间逐渐恢复,与C组之间的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表3。

### 3.4 七氟烷干预对大鼠海马神经元突触及囊泡的影响

与C组比较,S组可见突触内递质见减少,递质颜色变浅,突触面积与囊泡面积减少,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4、图1。

表4 两组大鼠海马神经元突触面积及囊泡面积的比较  
( $\mu\text{m}^2, n=15, \bar{x} \pm s$ )

组别	突触面积/ $\mu\text{m}^2$	囊泡面积/ $\mu\text{m}^2$
C组	71.41±1.55	45.41±1.72
S组	55.18±1.75*	31.23±1.48*

注:与C组比较,\* $P<0.05$

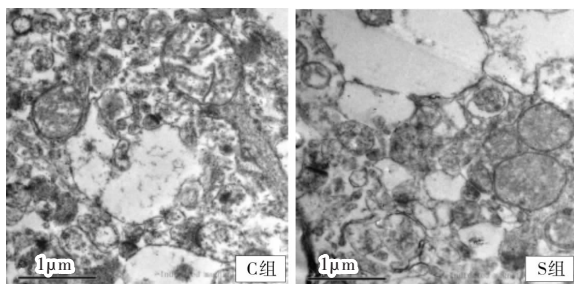


图1 两组海马神经元突触的透射电镜图( $\times 10\ 000$ )

## 4 讨论

吸入麻醉剂七氟烷已有40多年的历史,因为其较低的血液/气体分配系数(0.69)及较高的脂肪溶解度,可以急剧升高肺泡浓度和快速诱导麻醉;与地氟烷相反,七氟烷的肺泡摄取速度比异氟烷和氟烷分别快20%和66%,而且血液中七氟烷的清除速度是氟烷的两倍<sup>[12]</sup>。快速起效及迅速苏醒的特点使七氟烷广泛用于临床麻醉,但是,越来越多的证据表明

七氟烷吸入麻醉会引起脑神经损害,七氟烷暴露诱导老化的神经元发生退行性变,最终影响海马的认知功能,而七氟烷引起认知功能损害的具体机制还未研究清楚<sup>[13]</sup>。

海马血供由大脑中动脉供应,本研究发现连续吸入七氟烷可改变大脑中动脉血流动力学参数。本研究结果中,S组吸入七氟烷可降低血流阻力指数PSV、EDV、RI,说明此时血管处于舒张状态,停止吸入后七氟烷引起的血管舒张作用消失。而体外胆碱能中间神经元培养全细胞膜片钳记录也发现相似的规律,七氟烷显著降低胆碱能中间神经元的超极化电流,大幅度抑制动作电位导致血管舒张可能与 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 内流抑制相关<sup>[14]</sup>。

本研究发现,S组七氟烷反复吸入3次可以引起SD老年大鼠空间记忆和工作记忆的损伤,大鼠表现为T1、T2水迷宫潜伏期延长,T3潜伏期恢复正常( $P<0.05$ )。重复吸入七氟烷可以损害老年大鼠空间记忆和工作记忆导致T1、T2潜伏期和平台期延长以及穿梭次数明显减少( $P<0.05$ )。旷场实验可以测试大鼠的情绪,老年大鼠七氟烷吸入停止后24 h(T1)、48 h(T2)可表现为周围格和站立时间延长,情绪表现为焦虑和躁动的出现( $P<0.05$ ),这与临床研究一致说明七氟烷暴露后对神经元放电的影响。海马神经元突触的可塑性是认知产生的基础<sup>[15]</sup>,前期细胞研究发现,海马神经元暴露于七氟烷可引起 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体1( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR1)蛋白表达减少,并诱导海马神经元发生焦亡而损伤海马神经元的突触可塑性,表现为海马神经元细胞结构疏松,细胞突触变短,轴突延长<sup>[16]</sup>。本研究发现,七氟烷重复暴露导致海马神经元突触面积与囊泡面积减少,这与前期细胞研究结果一致,说明七氟烷重复暴露损伤海马神经元突触可塑性是导致认知功能损害的根本病理生理学改变。七氟烷通过影响突触后致密物95和AMPA损伤海马神经元的短时记忆<sup>[17]</sup>。炎症<sup>[18]</sup>、钙超载<sup>[19]</sup>及自噬<sup>[20]</sup>可能参与七氟烷暴露后海马神经毒性反应,七氟烷除了诱导海马神经元功能性损害以外,可以

导致海马神经元突触结构性损伤。<sup>[21]</sup>七氟烷可促进胶质细胞炎性增生,抑制发育期海马干细胞分化<sup>[22]</sup>及老化海马毒性作用外,七氟烷重复吸入可导致焦虑发生,说明七氟烷诱导焦虑发生与海马神经元突触的可塑性密切相关。由此推测,七氟烷重复吸入对海马认知的损伤作用是通过影响海马神经元突触的可塑性而发挥作用的。以往对七氟烷暴露神经元焦亡的机制研究较少,细胞实验发现,七氟烷暴露可以触发 Caspase-8 介导 GSDME 焦亡炎症而损伤神经元的可塑性<sup>[16]</sup>,而焦亡诱导的炎症反应损伤神经元可塑性的具体机制在动物模型上需要进一步验证。

综上所述,七氟烷具有快速起效、快速苏醒,对呼吸、循环影响小的特点而广泛的应用于临床。但是,七氟烷麻醉可扩张大脑中动脉,并通过海马神经元突触面积和囊泡数量减少损伤海马神经元可塑性而损害 SD 老年大鼠的认知功能,产生认知障碍、焦虑和躁动情绪,可见,海马神经元突触的可塑性是七氟烷暴露后海马的认知功能的损伤机制之一,但是七氟烷麻醉如何影响海马神经元突触的可塑性的具体分子机制还需要进一步探究,以期待临床上能更好的应用并防治七氟烷麻醉所诱导的海马认知功能损伤。

## 参考文献

- [1] 李红,石贞玉,李瑞玲,等.缺血、缺氧对小鼠海马 DNA 甲基化的影响[J].解剖学报,2016,47(3):289-296.
- [2] MICHA G, TZIMAS P, ZALONIS I. Propofol vs Sevoflurane anaesthesia on postoperative cognitive dysfunction in the elderly. A randomized controlled trial[J]. Acta Anaesthesiologica Belgica, 2016, 67(3): 129-137.
- [3] YE J S, CHEN L, LU Y Y, et al. Honokiol-mediated mitophagy ameliorates postoperative cognitive impairment induced by surgery/sevoflurane via inhibiting the activation of NLRP3 in inflammasome in the Hippocampus[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2019, 2019: 8639618.
- [4] ZHU X Q, YAO Y Y, GUO M Y, et al. Sevoflurane increases intracellular calcium to induce mitochondrial injury and neuroapoptosis[J]. Toxicology Letters, 2021, 336: 11-20.
- [5] OZER A B, CERIBASI S, CERIBASI A O, et al. Effects of sevoflurane on apoptosis, BDNF and cognitive functions in neonatal rats[J]. Bratislavské Lekárske Listy, 2017, 118(2): 80-84.
- [6] WU J, YANG J J, CAO Y, et al. Iron overload contributes to general anaesthesia-induced neurotoxicity and cognitive deficits[J]. Journal of Neuroinflammation, 2020, 17(1): 110-122.
- [7] NYBERG F. Structural plasticity of the brain to psychostimulant use[J]. Neuropharmacology, 2014, 87: 115-124.
- [8] 杜敏逸,刘毓和,吴新民.反复吸入七氟烷对老年大鼠认知功能的影响[J].中华麻醉学杂志,2009,29(3):233-235.
- [9] D'HOOGE R, DE DEYN P P. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory[J]. Brain Research Reviews, 2001, 36(1): 60-90.
- [10] KALUEFF A V, KEISALA T, MINASYAN A, et al. Temporal stability of novelty exploration in mice exposed to different open field tests[J]. Behavioural Processes, 2006, 72(1): 104-112.
- [11] 王颖,李威,张亢亢,等.不同频率电针对阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力和海马突触的影响[J].中国康复理论与实践,2016,22(6):635-639.
- [12] DUDZIAK R, VETTERMANN J. AUFNAHME. Uptaken distribution and metabolism of sevoflurane[J]. Anaesthesist, 1996, 45(1): S1-9.
- [13] YU X, ZHANG F, SHI J. Sevoflurane anesthesia impairs metabotropic glutamate receptor-dependent long-term depression and cognitive functions in senile mice[J]. Geriatrics and Gerontology International, 2019, 19(4): 357-362.
- [14] SUGASAWA Y, FUKUDA M, ANDO N, et al. Modulation of hyperpolarization-activated cation current Ih by volatile anesthetic sevoflurane in the mouse striatum during postnatal development[J]. Neuroscience Research, 2018, 132: 8-16.
- [15] 向韵,吴梦瑶,赵洪庆,等.左归降糖解郁方对糖尿病并发抑郁症鼠海马神经元 NR 及 mEPSC 的影响[J].湖南中医药大学学报,2020,40(3):274-279.
- [16] 雷华娟,丁振东,税林辉,等.七氟烷暴露诱发 Caspase-8/GSDME 细胞焦亡诱导海马神经元损伤的形态和蛋白变化特征[J]. (2021-05-26)[2021-03-16]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1472.r.20210315.0939.002.html>.
- [17] JIAO Y, FAN H W, WANG K X, et al. Sevoflurane impairs short-term memory by affecting PSD-95 and AMPA receptor in the Hippocampus of a mouse model[J]. Behavioural Neurology, 2019, 2019: 1068260.
- [18] WANG Y, CHEN T T, YUAN Z H, et al. Ras inhibitor S-trans, trans-farnesylthiosalicylic acid enhances spatial memory and hippocampal long-term potentiation via up-regulation of NMDA receptor[J]. Neuropharmacology, 2018, 139: 257-267.
- [19] ZHU X Q, YAO Y Y, GUO M Y, et al. Sevoflurane increases intracellular calcium to induce mitochondrial injury and neuroapoptosis[J]. Toxicology Letters, 2021, 336: 11-20.
- [20] XU L L, SHEN J J, YU L N, et al. Role of autophagy in sevoflurane-induced neurotoxicity in neonatal rat hippocampal cells[J]. Brain Research Bulletin, 2018, 140: 291-298.
- [21] DONG Y X, HONG W, TANG Z Y, et al. Dexmedetomidine attenuates neurotoxicity in developing rats induced by sevoflurane through upregulating BDNF-TrkB-CREB and downregulating ProBDNF-P75NRT-RhoA signaling pathway[J]. Mediators of Inflammation, 2020, 2020: 5458061.
- [22] ZHANG Y, WU Z Y, LI X Y, et al. Maternal sevoflurane exposure affects differentiation of hippocampal neural stem cells by regulating miR-410-3p and ATN1[J]. Stem Cell Research & Therapy, 2020, 11(1): 423.