

七氟烷对衰老模型大鼠认知功能及海马超微结构的影响^{*}

杨 洋^{1,2}, 吴振宇², 林夏妃^{1,2}, 张 超², 朱昭琼^{1△}

1. 遵义医科大学附属医院 麻醉科(遵义 563000); 2. 遵义医科大学 贵州省麻醉与器官保护基础研究重点实验室(遵义 563000)

【摘要】 目的 探讨老年期大鼠七氟烷麻醉后认知功能的改变及其透射电镜下海马超微结构的变化。**方法** 成年健康雄性 SD 大鼠,进行连续 9 d 的行为学训练实验后,采用颈背部皮下注射 D-半乳糖 40 d 建立衰老大鼠模型。模型大鼠随机分为:对照组(Con)自然呼吸空气;空氧组(A/O)予以运载气体(2 L/min 空气+2 L/min O₂) 6 h;七氟烷组(Sev)予以体积分数为 3.2%七氟烷+运载气体 6 h,大鼠分别于吸入气体或七氟烷后 2 h、1 周、4 周各取 6 只行水迷宫实验和平衡木实验。行为实验完成后麻醉大鼠,迅速剥离海马组织,经固定、脱水、包埋、切片定位等制备电镜标本,采用透射电镜观察海马组织超微结构如细胞核、胞质、线粒体、内质网、有髓神经纤维、突触、凋亡小体。**结果** 行为学:Sev 组大鼠吸入七氟烷后 2 h,空间探索能力较 Con 组和 A/O 组降低($P<0.05$),1 周、4 周后回升,工作记忆时间在七氟烷吸入后 2 h、1 周逐渐延长(即记忆能力降低),与 Con 组和 A/O 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),平衡木实验中的始动时间在七氟烷吸入后 2 h 延长,然后 1 周、4 周逐渐恢复,过杆时间在七氟烷吸入后 2 h、1 周、4 周均较 Con 组和 A/O 组延长,差异有统计学意义($P<0.05$)。透射电镜下可见 Con 组大鼠海马超微结构清晰,细胞核核膜完整、胞质内无水肿液、线粒体和内质网无残缺、无水肿液聚集,有髓神经纤维形态正常、突触结构完整、细胞内未发现凋亡小体。A/O 组和 Sev 组大鼠在吸入七氟烷 2 h 后可见海马细胞胞质内有少量水肿液聚集,1 周时可见胞质内水肿液聚集明显增多,4 周时 A/O 组胞质形态恢复正常,但 Sev 组依然可见胞质内水肿液聚集。A/O 组和 Sev 组大鼠海马细胞透射电镜下上述其它细胞器形态结构均正常,同时也未发现凋亡小体。**结论** 3.2%的七氟烷麻醉 6 h 可能会诱发老年大鼠早期的神经认知障碍,其机制可能与海马组织超微结构的变化有关。

【关键词】 七氟烷 神经认知障碍 行为学 细胞超微结构

Effects of Sevoflurane on the Cognitive Function and Hippocampal Ultrastructure of Elderly Model Rats YANG Yang^{1,2}, WU Zhen-yu², LIN Xia-fei^{1,2}, ZHANG Chao², ZHU Zhao-qiong^{1△}. 1. Department of Anesthesia, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China; 2. Zunyi Medical University, Guizhou Provincial Key Laboratory of Fundamental Research on Anesthesiology and Organ Protection, Zunyi 563000, China

△ Corresponding author, E-mail: 278934523@qq.com

【Abstract】 Objective To assess changes in the cognitive function and hippocampal ultrastructure of elderly rats exposed to sevoflurane. **Methods** Adult male Sprague-Dawley rats were given subcutaneous injection of D-galactose on the neck for 40 d to establish elderly models, after 9-day behavioral training. The model rats were divided into 3 groups randomly: control group with natural air, A/O group with 6 h exposure to carrier gas (2 L/min Air+2 L/min O₂), and Sev group with 6 h exposure to 3.2% sevoflurane through carrier gas. Morris Water Maze and balance beam experiment were conducted on 6 rats in each group 2 h, 1 week and 4 weeks after treatments, respectively. The hippocampal tissues of the rats were rapidly dissected and prepared by glutaraldehyde fixation, ethanol dehydration, infiltration, embedding polymerization, semimembrane section localization and staining for examinations under transmission electron microscopy. The hippocampal ultrastructure such as nucleus, cytoplasm, mitochondria, endoplasmic reticulum, medullary nerve fiber, synapse and apoptotic corpuscle were observed. **Results** Ethology: compared with the control and A/O groups, significant reductions in the probe trial capability were found in the rats after 2 h exposure to sevoflurane, which recovered at 1 week and 4 weeks. Sevoflurane also increased the working memory escape latency 2 h and 1 week after exposure. The balance beam experiment showed that sevoflurane prolonged the staring time of rats after 2 h exposure, which recovered at 1 week and 4 weeks. Prolonged length for going through the balance beam was found consistently in the rats exposed to

^{*} 国家自然科学基金(No. 81360180, No. 81660193)资助

△ 通信作者, E-mail: 278934523@qq.com

sevoflurane. Transmission electron microscopy: rats in the control group were found to have clear hippocampal ultrastructure, intact nuclear membrane, no edema fluid in the cytoplasm, intact mitochondria and endoplasmic reticulum, normal medullary nerve fibers, intact synaptic structure, and no apoptotic bodies in the cells. But a small amount of edema were observed in the cytoplasm of hippocampal cells in the rats exposed to sevoflurane and A/O at 2 h, which increased at 1 week. The cytoplasmic morphology of rats in the A/O group returned to normal at 4 weeks. But further increase of edema was observed in the rats 4 weeks after exposure to sevoflurane. No abnormal morphological structures or apoptotic bodies in other organelles were found. **Conclusion** Sevoflurane can induce early neurocognitive impairments in elderly rats, which may be related with changes in the hippocampus ultrastructure.

【Key words】 Sevoflurane Neurocognitive disorder Behavior Cell ultrastructure

七氟烷是老年患者手术全身麻醉常用药物之一,研究显示^[1-2],七氟烷用于老年患者手术麻醉,诱导术后认知功能改变的发生率较高,其核心病理改变与 β 淀粉样蛋白沉积^[3]、Tau 蛋白过度磷酸化^[4]密切相关,然而相关的病理改变不能直观反映认知功能改变与吸入麻醉药物之间的关系,因此,本研究力求在直观视角下探究老年大鼠七氟烷麻醉后认知功能改变与透射电镜下海马超微结构之间是否存在联系。

1 材料与方法

1.1 主要试剂及仪器

七氟烷(批号:65180104,山东鲁南贝特制药有限公司);D-半乳糖(批号:914E54,索莱宝科技有限公司);钠石灰(批号:2179000,英国-Intersurgical 公司);Fabiuss 麻醉机(德国-Drager 公司);Vamos 气体检测仪(德国-Drager 公司);MT-200 型 Morris 水迷宫(成都泰盟科技有限公司);透射电镜(日立 H-7650 型,日本-日立公司)。

1.2 实验动物

SPF 级成年雄性健康 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 54 只,体质量(375 ± 25) g,天勤生物技术有限公司提供[许可证号:SCXK(湘)2014-0011]。常规分笼饲养于动物房,温度(21 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,湿度 50%~60%,自然昼夜明暗交替饲养。本动物实验过程中对动物的所有操作严格遵守国家健康与医学研究委员会实验动物道德准则,对实验动物的使用符合“3R”原则,并经遵义医学院动物实验伦理委员会批准。

1.3 大鼠行为学训练及分组处理

大鼠到达动物房后自然饲养一周,适应环境后进行连续 9 d 的行为学训练实验,包括 Morris 水迷宫实验和平衡木实验^[5]。行为学实验完成后,大鼠颈背部皮下注射 10% D-半乳糖 0.125 g/(kg·d)连

续 40 d 建立 D-半乳糖致衰老大鼠模型,D-半乳糖致衰老大鼠模型的建立和检验参照文献^[6-7]的实验条件和检测方法。同时记录大鼠体质量及摄食量。建模完成后将大鼠按照随机数字表法分为 3 组:对照组(Con 组, $n=18$)、空氧组(A/O 组, $n=18$)、七氟烷组(Sev 组, $n=18$)。

1.4 A/O 组和 Sev 组大鼠吸入运载气体和七氟烷麻醉处理

建模完成后进行吸入运载气体和七氟烷麻醉处理。吸入麻醉箱 75 cm $\times$ 40 cm $\times$ 15 cm(实验室自制),两侧中间洞孔与螺纹管和气体检测仪链接,将吸入麻醉箱置于变温垫上并于箱底铺垫 1 cm 厚的钠石灰吸收二氧化碳。吸入麻醉前 15 min 将大鼠放入吸入麻醉箱内使其适应环境,Con 组大鼠于麻醉箱内自然呼吸空气,不做任何处理;A/O 组大鼠吸入运载气体(2 L/min 空气+2 L/min O₂) 6 h;Sev 组大鼠吸入体积分数为 3.2%七氟烷+运载气体 6 h,待箱内七氟烷浓度平衡到 3.2%时开始计时。经上述处理 2 h、1 周及 4 周后各组随机取 6 只大鼠,参照文献^[5-7]进行行为学实验测试,了解大鼠的认知能力和运动能力变化。

1.5 大鼠行为学实验测试

D-半乳糖致衰老大鼠造模前(行为学训练期)、后及吸入麻醉处理后分别进行 Morris 水迷宫实验和平衡木实验,观察训练期空间学习能力、空间探索联想能力、工作记忆能力、运动和平衡能力。

1.5.1 Morris 水迷宫实验 将水池平均分为 4 个象限,将乳白色平台置于第三象限中央,藏于水下 2 cm 并保持实验环境安静。定位航行实验是将大鼠面向池壁放入水中,记录大鼠逃避潜伏期时间。若超过规定的 120 s 未登录隐藏平台,则记录为 120 s,并引导动物至平台并停留 10 s。每天训练 4 次,每次间隔 30 min 连续 5 d,然后撤去平台,开始进行空间探索实验。将动物于原平台象限对侧入

水,记录逃逸平台进入次数、有效区域进入次数、原象限进入次数及其百分比。工作记忆实验方法与定位航行实验类似,只是每次实验平台位置需要随机发生改变,同时记录逃避潜伏期时间,动物进行 Morris 水迷宫实验前均进行为期 1 d 的适应性训练。

1.5.2 平衡木实验 平衡木为自制的长 100 cm、宽 1.5 cm 的长木,离地 40 cm 并于其下端放置软垫防止大鼠跌伤,末端放置一暗箱。平衡木人为分成长 10 cm 的始动距离和 90 cm 的过杆距离,记录大鼠通过始动距离和过杆距离的时间。

1.6 大鼠海马组织标本采集及细胞超微结构观察

行为学实验完成后,大鼠予以 2%戊巴比妥钠(45 mg/kg)腹腔注射麻醉,于冰上迅速剥离海马组织,置于体积分数为 3%戊二醛固定液中保存固定标本,其后标本采用不同浓度梯度乙醇进行脱水处理,经环氧树脂包埋处理后采用半膜切片定位修剪组织块以确定所需的观察范围,组织采用柠檬酸铅染色制片后于透射电镜下观察实验处理对海马细胞超微结构如细胞核、细胞胞质、线粒体内膜、内质网膜、有髓神经纤维结构、细胞间突触有无变化及细胞内是否有凋亡小体形成。

1.7 统计学方法

正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。水迷宫数据采用重复测量数据的单因素方差分析,有差异者进一步采用 SNK 法行两两比较,平衡木实验数据采用单因素方差分析,有差异者进一步采用 LSD 法进行两两比较,组内比较采用两独立样本资料 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况

造模前各组大鼠体质量及游泳速度差异均无统

计学意义。造模完成后大鼠体质量及摄食量差异仍无统计学意义,但模型建立完成后大鼠毛色发黄、反应迟钝。吸入麻醉期间大鼠呼吸平稳,鼻唇、尾部和肢端等部位未出现紫绀现象,麻醉后均自然苏醒,实验过程中大鼠未发生意外死亡。

2.2 衰老大鼠模型的建立

造模前通过行为学实验发现大鼠已经形成稳定的空间学习能力,造模后大鼠记忆能力、空间联想能力、回忆探究能力、工作记忆能力、运动能力和平衡能力较 D-半乳糖注射前均降低($P < 0.05$,表 1),表明衰老大鼠模型制备成功。

表 1 造模前后行为学实验结果比较($n=54$)

Table 1 Results of behavior experiment before and after model establishment ($n=54$)

Index	Pre-modeling	Post-modeling
Probe trial experiment		
Number of crossing hidden platform/times	3.69±2.66	2.74±1.78 *
Number of crossing effect area/times	5.31±3.14	3.91±2.37 *
Number of crossing target quadrant/times	27.89±10.03	23.22±8.48 *
Percentage of crossing target quadrant/%	30.94±10.29	27.14±9.37 *
Working memory (escape latency)/s		
Escape latency/s	11.81±11.10	21.00±17.80 *
Balance beam experiment		
Escape latency/s	6.68±3.28	16.66±9.53
Passing time/s	15.87±8.30	31.24±22.10 *

* $P < 0.05$, vs. pre-modeling

2.3 七氟烷麻醉对大鼠认知和运动能力的影响

A/O 组大鼠在吸入运载气体后 2 h、1 周、4 周空间探索能力、工作记忆能力、运动和平衡能力各指标与 Con 组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 2、表 3)。Sev 组大鼠七氟烷吸入处理后 2 h,空间探索能力中逃逸平台进入次数、有效区域进入次数、原象限进入次数、原象限进入百分率较 Con 组和 A/O 组降低($P < 0.05$),1 周、4 周后 Sev 组大鼠上述空间探索能力回升,仅 1 周后原象限进入次数低于 A/O 组($P < 0.05$,表 2)。Sev 组大鼠工作记忆时间在

表 2 七氟烷吸入处理后各组大鼠空间探索实验结果比较 ($n=6$)

Table 2 Probe trial after exposure to sevoflurane in rats ($n=6$)

Group	Number of crossing hidden platform/times	Number of crossing effect area/times	Number of crossing target quadrant/times	Percentage of crossing target quadrant/%
2 h				
Con	4.83±1.95	5.38±1.47	28.50±5.13	29.83±3.43
A/O	4.33±1.51	5.83±1.17	22.50±4.51	24.50±6.25
Sev	1.83±0.98 ^{a,b}	3.50±1.37 ^{a,b}	17.50±3.89 ^{a,b}	25.33±5.05
1 week				
Con	3.00±2.04	4.33±1.75	25.50±5.24	26.67±3.01
A/O	5.33±2.88	6.00±2.97	26.33±7.34	26.33±5.01
Sev	3.67±1.50	4.83±1.33	18.83±6.11 ^b	26.67±6.95
4 weeks				
Con	4.63±0.87	5.17±0.98	24.17±3.76	25.83±2.79
A/O	4.67±2.16	6.00±1.55	24.17±2.64	25.67±1.37
Sev	3.33±1.63	5.00±2.45	18.00±10.73	31.33±12.69

a $P < 0.05$, vs. Con group; b $P < 0.05$, vs. A/O group

七氟烷吸入后 2 h、1 周逐渐延长(即记忆能力降低),与 Con 组和 A/O 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$,表 3),在平衡木实验中,始动时间在七氟烷吸入后 2 h 延长,然后 1 周、4 周逐渐恢复,过杆时

间在七氟烷吸入后 2 h、1 周、4 周均较 Con 组延长,差异有统计学意义($P<0.05$,表 3)。

2.4 大鼠海马组织细胞超微结构观察结果

透射电镜下(图1),可见Con组大鼠海马超微

表 3 七氟烷吸入处理后各组大鼠工作记忆和平衡木实验结果比较 (n=6)

Table 3 Working memory and balance beam experiments after exposure to sevoflurane in rats (n=6)

Index	Group	2 h	1 week	4 weeks
Escape latency/s	Con	7.43±2.77	5.40±3.51	7.62±4.25
	A/O	5.50±3.17	9.18±7.24	8.20±2.83
	Sev	18.42±13.00 ^{a,b}	23.52±13.60 ^{a,b}	12.90±2.62
Starting time/s	Con	4.45±2.20	4.51±2.12	4.50±1.55
	A/O	4.92±4.80	5.90±1.78	6.50±2.19
	Sev	10.31±4.02 ^{a,b}	8.50±7.89	6.21±1.39
Passing time/s	Con	12.49±3.90	11.35±3.47	11.37±2.70
	A/O	20.74±21.78	20.10±6.41	19.96±4.78
	Sev	32.05±12.80 ^a	26.80±13.25 ^a	20.38±4.01 ^a

a $P<0.05$, vs. Con group; b $P<0.05$, vs. A/O group

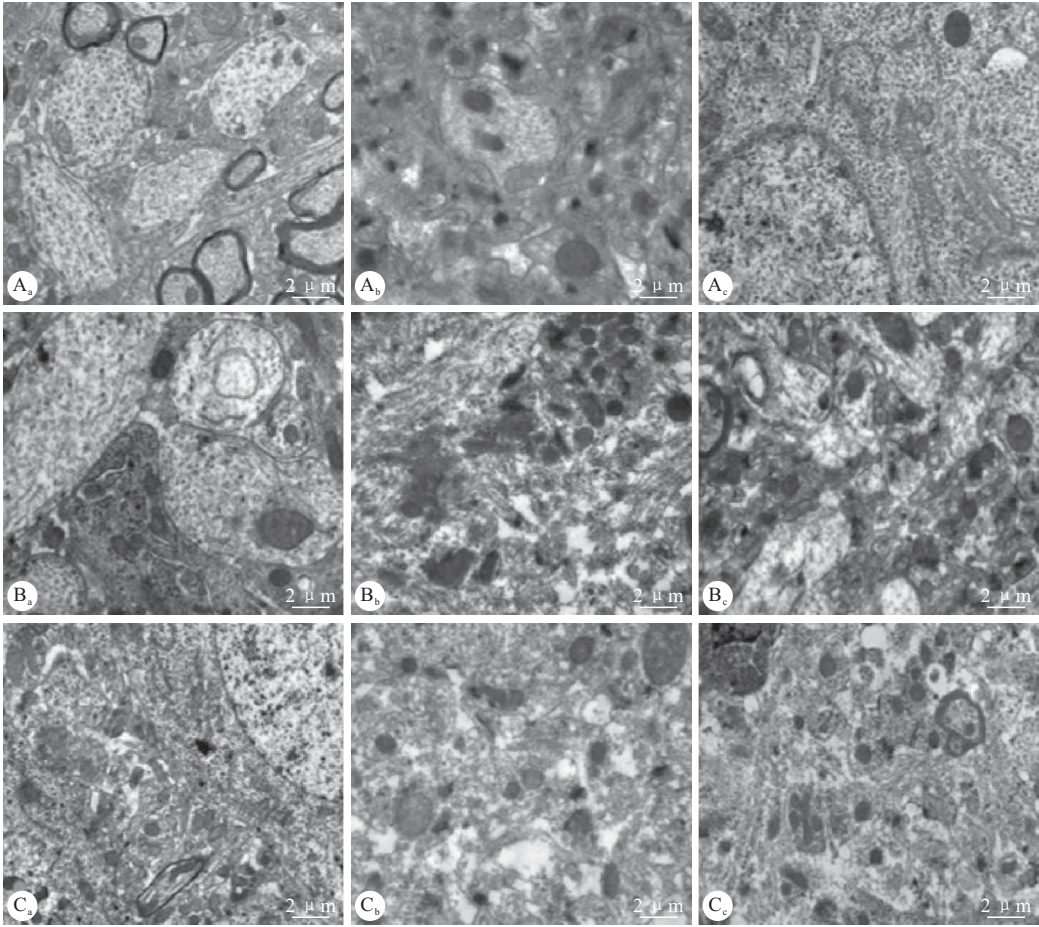


图 1 各组大鼠不同时间海马组织细胞超微结构的变化

Fig 1 The change of rats hippocampal cell ultrastructure at different time points

A: Con group; B: A/O group; C: Sev group; a, b, c: 2 h, 1 week, 4 weeks

结构清晰,细胞核核膜结构完整、细胞胞质内无水肿液聚集、线粒体内膜和内质网形态结构完整无残缺无水肿液聚集、有髓神经纤维形态正常、细胞间突触结构形态正常、细胞内未发现凋亡小体(图1A)。A/O组透射电镜下可见2 h时间点海马细胞胞质内有少量水肿液聚集,1周时间点透射电镜下可见胞质内水肿液聚集明显增多,然而到4周时间点海马细胞胞质形态恢复正常。A/O组透射电镜下其他上述细胞器形态结构均正常,未发现凋亡小体(图1B)。Sev组电镜下可见2 h时间点海马细胞胞质内同样存在少量水肿液聚集,1周时间点透射电镜下可见胞质内水肿液聚集有所增多,4周时间点时可见海马细胞胞质内水肿液增加明显。但Sev组电镜下其他上述细胞器形态结构均正常,未发现凋亡小体存在(图1C)。

3 讨论

七氟烷作为临床最常用的全身麻醉药物之一,已成为高龄患者外科手术麻醉最常用的吸入性全身麻醉药物^[8]。众所周知,吸入性全身麻醉药物主要作用于中枢神经系统^[9],而认知功能是中枢神经系统最基本和重要的神经功能之一^[10],其中海马是中枢神经系统中负责信息存储、学习和记忆的重要区域^[11],海马功能结构改变有可能导致各种中枢神经系统疾病,并诱发围术期神经认知障碍(periooperative neurocognitive disorders, PND),但其相关机制尚未完全阐明。因此本研究拟从细胞超微结构水平探讨七氟烷对认知功能的影响。

由于人与大鼠存在95%的基因同源性^[12],所以本实验选择与人类具有基因同源性最高的大鼠作为研究对象。然而自然衰老大鼠个体差异大和衰老程度不一,故本研究采用经典的D-半乳糖致衰老大鼠模型^[13-14]。同时采用行为学验证衰老模型,结果显示:经D-半乳糖颈背部连续注射40 d后,大鼠学习记忆能力、平衡运动能力均降低,表现出明显的生命衰老体征,表明衰老大鼠模型制备成功。

有动物研究表明,成年大鼠七氟烷的最低肺泡有效浓度(MAC)值约为2.4%^[15],而七氟烷99%有效剂量(ED₉₉)约为1.3 MAC^[16]。因此本实验采用体积分数为3.2%的七氟烷作为实验浓度,为了避免纯氧对实验的干扰,采用2 L/min 空气+2 L/min O₂作为运载气体,并设置运载气体对照组(A/O组)。Morris水迷宫实验是目前最经典的检测大鼠学习记忆能力的方法,其实验原理是强迫大

鼠游泳,让大鼠寻找隐藏在水下的平台,继而检测动物的学习记忆能力^[17]。有研究表明老龄大鼠吸入的七氟烷浓度与学习记忆能力的损害呈正相关^[9],同时其对大鼠认知功能的影响还具有时间效应,暴露于七氟烷中的时间(14 d内)与认知功能的损害呈正相关^[18]。本研究结果表明,七氟烷吸入后2 h老年期大鼠陈述性记忆能力、空间联想能力、回忆探究能力、工作记忆能力及平衡运动能力均受到明显的影响,但在1周时七氟烷对大鼠认知功能的影响明显减弱,4周时七氟烷对认知功能的影响基本消失。可以认为较高浓度的七氟烷对认知能力和平衡运动能力的影响在短时间内表现为正相关,但从长远看七氟烷对认知及平衡运动能力的影响是可以恢复的。电镜结果显示:老年期大鼠吸入七氟烷2 h后海马组织内出现少量的水肿液聚集,1周时组织水肿液的聚集有所增多,但到4周时海马组织聚集的水肿液出现逐渐消退现象。A/O组大鼠水肿液的表现与Sev组同步,但程度较Sev组明显减轻。提示临床浓度的七氟烷可能会导致老年期大鼠早期的认知功能障碍,其影响并不会持续到4周以后,同时可见海马组织内水肿液的出现较行为学表现滞后,因此我们推测,七氟烷对老年期大鼠认知功能的影响可能与海马组织水肿液的聚集有关。同时较高浓度的氧气同样会导致海马组织少量可恢复性水肿液的聚集,但其并不会引起老年期大鼠认知功能的改变。

综上所述,体积分数为3.2%的七氟烷可能会引起老年大鼠早期的PND改变,其认知功能改变可能与海马组织超微结构变化有关。较高氧浓度的运载气体可导致短期的可逆性的细胞超微结构变化,但并不足以导致大鼠认知功能的变化。

参 考 文 献

- [1] YANG Z Y, YUAN C X. IL-17A promotes the neuroinflammation and cognitive function in sevoflurane anesthetized aged rats via activation of NF- κ B signaling pathway. *BMC Anesthesiol*, 2018, 20(1): 147-156.
- [2] ZHANG Y, SHAN G J, WANG D X. Propofol compared with sevoflurane general anaesthesia is associated with decreased delayed neurocognitive recovery in older adults. *Br J Anaesth*, 2018, 121(3): 595-604.
- [3] 徐珊, 张超, 朱昭琼. 七氟烷对大鼠近期空间回忆能力、海马APOE、A β 表达的影响. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(5): 1-6.
- [4] 朱宇航, 杨洋, 朱昭琼. 七氟烷麻醉对大鼠海马CA3区ApoE4表达变化的影响. *遵义医学院学报*, 2018, 41(3): 288-

- 292.
- [5] 韩小改, 李建斌, 戚正. 两种状态脐血间充质干细胞移植对脑梗死大鼠神经功能恢复的对比研究. 中国组织工程研究, 2018, 22(9): 1395-1401.
- [6] QU Z, ZHANG J, YANG H, *et al.* Protective effect of tetrahy-dropalmatine against D-galactose induced memory impairment in rat. *Physiol Behav*, 2016, 154(2): 114-125.
- [7] JIN G, HE H, JIANG W, *et al.* Salidroside ameliorates cognitive impairment in a D-galactose-induced rat model of Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*, 2015, 293(15): 27-33.
- [8] HUANG L, HUANG K, NING H. Hispidulin prevents sevoflurane-induced memory dysfunction in aged rats. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97(6): 412-422.
- [9] 代景伟, 段宗伟. 七氟烷对老年大鼠认知功能及海马组织中 β -淀粉样蛋白表达的影响. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(18): 2183-2186.
- [10] HASEGAWA K, KAMIYA H, MORIMOTO Y. Sevoflurane inhibits presynaptic calcium influx without affecting presynaptic action potentials in hippocampal CA1 region. *Biomed Res*, 2018, 39(5): 223-230.
- [11] 杨凯, 栗秋平, 秦启忠, 等. 苯并[α]苊及丁基羟基茴香醚对大鼠学习记忆能力影响研究. 四川大学学报(医学版), 2016, 47(1): 39-42.
- [12] MACK K J, TODD R D, O' MALLEY K L. The mouse dopamine D2A receptor gene; sequence homology with the rat and human genes and expression of alternative transcripts. *J Neurochem*, 1991, 57(3): 795-801.
- [13] 赵凡凡, 周玉枝, 杜冠华. D-半乳糖致衰老大鼠模型的研究进展. 药理学, 2017, 52(3): 347-354.
- [14] 翟跃芬, 吴海琴, 张桂莲, 等. EPO 的抗衰老作用及其作用机制的初步探讨. 四川大学学报(医学版), 2012, 43(5): 679-682.
- [15] WANG Q J, LI K Z, YAO S L, *et al.* Different effects of isoflurane and sevoflurane on cytotoxicity. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121(4): 341-346.
- [16] 陈龙, 左明章, 刘工俭, 等. 七氟醚麻醉对幼鼠海马 c. Jun 氨基末端激酶表达和神经细胞凋亡的影响. 中华麻醉学杂志, 2011, 5(3): 563-565.
- [17] 蒋琦亮, 郭震, 唐炜, 等. 七氟醚与丙泊酚对行体外循环下心脏手术患者实验室指标及术后认知障碍的影响. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(12): 1326-1329.
- [18] 袁东, 吴滨阳, 张东. 七氟醚通过上调 MicroRNA-96 影响大鼠认知障碍的效果与机制研究. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(6): 565-568.
- (2019 - 02 - 20 收稿, 2019 - 06 - 15 修回)
- 编辑 沈 进