

基础研究

DOI: 10.11699/cyxb20130304

不同浓度七氟醚对老年大鼠认知功能的影响

左 蕾,李琪英,刘丹彦

(重庆医科大学附属第一医院麻醉科,重庆 400016)

【摘要】目的:观察不同浓度七氟醚麻醉对老年大鼠认知功能的影响。**方法:**将 80 只老年 SD 大鼠,采用数字表法随机分为 5 组,每组各 16 只。分别吸入 0%(C)、1%(S₁)、2%(S₂)、3%(S₃)、4%(S₄)七氟醚 6 h。用 Morris 水迷宫检测大鼠的认知功能,同时检测 β -淀粉样物质前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)、 β 淀粉样蛋白(β -amyloid peptide, A β)以及人 BACE-1 (beta-site APP-cleaving enzyme-1)的表达。**结果:**(1) Morris 水迷宫进行定位航行实验和空间探索实验表明, S₃、S₄ 组的老年大鼠学习记忆与 C 组相比,潜伏期延长,穿越平台象限的次数减少($F=14.215, P<0.05$);而 S₁、S₂ 组潜伏期及平台穿越次数差异无统计学意义($P>0.05$)。(2) 大鼠海马内的 APP、A β 表达都随着吸入浓度的增加而增加($P<0.05$)。(3) 大鼠海马中 BACE-1 的表达与 C 组相比, S₃、S₄ 组的表达显著增高($F=14.215, P<0.05$)。**结论:**七氟醚对老年大鼠术后认知功能的影响具有剂量依赖性,而高浓度七氟醚可能通过诱导 APP、A β 生成从而引起 BACE-1 表达上调而发挥作用。

【关键词】七氟醚;认知功能;Morris 水迷宫; β 淀粉样蛋白;BACE-1

【中国图书分类法分类号】R971.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-07-18

作者介绍:左 蕾, Email: machiatto0@qq.com,

研究方向:认知功能障碍与麻醉。

通信作者:李琪英, Email: Alny68@163.com。

基金项目:重庆市卫生局科学技术研究资助项目(编号:20102076)。

Li X F, Zhao J M, Su W, et al. Culture and identification of rat bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2011, 15(10): 1721-1725.

[5] Friedenstein A J. Precursor cells of mechanocytes[J]. Int Rev Cytol, 1976, 47: 327-359.

[6] Neuhuber B, Swanger S A, Houard L, et al. Effects of plating density and culture time on bone marrow stromal cell characteristics[J]. Exp Hematol, 2008, 36(9): 1176-1185.

[7] Kode J A, Mukherjee S, Joglekar M V, et al. Mesenchymal stem cells: immunobiology and role in immunomodulation and tissue regeneration[J]. Cytotherapy, 2009, 11(4): 377-391.

[8] Morikawa S, Mabuchi Y, Kubota Y, et al. Prospective identification, isolation and systemic transplantation of multipotent mesenchymal stem cells in murine bone marrow[J]. Exp Med, 2009, 206(11): 2483-2496.

[9] 叶小凤, 何援利, 王雪峰, 等. 全骨髓法体外培养分离大鼠骨髓间充质干细胞及 PKH26 标记[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(10): 1711-1714.

Ye X F, He Y L, Wang X F, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells isolated from rats by whole bone marrow adherent culture in vitro and PKH26 labeling[J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2011, 15(10): 1711-1714.

[10] 许永涛, 李 锋, 鲁厚庚. 大鼠骨髓间充质干细胞体外增殖与多

向分化的能力[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(23): 4195-4198.

Xu Y T, Li F, Lu H G. In vitro proliferation and multi-directional differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2010, 14(23): 4195-4198.

[11] 陈晓云, 刘阳生, 汪维伟. 大鼠骨髓间充质干细胞体外分离培养及成骨成脂诱导[J]. 咸宁学院学报, 2011, 25(3): 185-188.

Chen X Y, Liu Y S, Wang W W. Isolation, cultivation and differentiation of rat bone mesenchymal stem cells into adipocytes and osteoblasts in vitro[J]. Journal of Xianning University (Medical Sciences), 2011, 25(3): 185-188.

[12] Satomura K, Derubeis A R, Fedarko N S, et al. Receptor tyrosine kinase expression in human bone marrow stromal cells[J]. Cell Physiol, 1998, 177(3): 426-438.

[13] Chen C W, Liu C S, Chiu I M, et al. The signals of FGFs on the neurogenesis of embryonic stem cells[J]. Biomed Sci, 2010, 17: 33.

[14] Yun S J, Byun K, Bhin J, et al. Transcriptional regulatory networks associated with self-renewal and differentiation of neural stem cells[J]. Cell Physiol, 2010, 225(2): 337-347.

(责任编辑: 冉明会)

Effects of anesthetic sevoflurane with different concentrations on cognitive function in aged rats

ZUO Lei, LI Qiying, LIU Danyan

(Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of different concentrations of sevoflurane anesthesia on cognitive function in aged rats. **Methods:** Eighty SD rats were randomly divided into 5 groups: 0% sevoflurane group (C, $n=16$), 1% sevoflurane group (S_1 , $n=16$), 2% sevoflurane group (S_2 , $n=16$), 3% sevoflurane group (S_3 , $n=16$) and 4% sevoflurane group (S_4 , $n=16$). All rats received anesthesia for 6 h. Cognitive function was tested with Morris watermaze. Amyloid precursor protein (APP), β -amyloid peptide (A β) and human beta-site APP-cleaving enzyme-1 (BACE-1) expressions in the hippocampus were determined with ELISA. **Results:** (1) Morris watermaze test and spatial probe test demonstrated that both latency and the number of seeking for hidden-platform were significantly decreased in S_3 and S_4 groups than in control group ($P<0.05$), but no significant difference between S_1 and S_2 groups was found ($P>0.05$). (2) Expressions of APP and A β in the hippocampus were increased with increase of concentrations ($P<0.05$). (3) Expressions of BACE-1 in hippocampal were significant increased in S_3 and S_4 groups than in control group ($P<0.05$). **Conclusions:** Sevoflurane inhibits cognitive function of aged rats in dose-dependent manner. These results suggest high concentration sevoflurane could induce APP and A β and result in the up-regulation of BACE-1 expressions.

[Key words] sevoflurane; cognitive function; Morris watermaze; β -amyloid peptide (A β); beta-site APP-cleaving enzyme-1

随着老年患者需要接受手术治疗的比率逐年增加, 老龄患者术后出现认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 更为常见。七氟醚是临床上常用的吸入麻醉药物之一, 而目前吸入麻醉对中枢神经的影响尚未有定论^[1]。因此, 本实验拟以老年大鼠为对象, 探讨不同浓度的七氟醚与术后认知功能的关系及其可能的机制。

1 材料与方法

1.1 材料

试剂: 七氟醚 (上海雅培), ELISA 试剂盒 (上海沪尚生物科技有限公司), BACE-1 抗体 (1:1 000, EPITOMICS 公司, 美国), NADPH (1:5 000, Chemieon 公司, 美国), 山羊抗兔 IgG (H+L) 抗体、BAC 蛋白定量试剂盒、低背景化学发光试剂盒均为北京康为世纪生物公司提供。仪器: 自制透明麻醉诱导箱 (用透明钢化玻璃制成 50 cm $\times$ 40 cm $\times$ 40 cm 大小, 箱底铺有钠石灰), 麻醉箱一侧孔接 Drager Fabius 型麻醉机 (Drager 公司, 德国), 一侧孔接 solar8000M 型多功能监测仪 (GE 公司, 美国) 监测麻醉气体的浓度。Morris 恒温水迷宫 (淮龙正华生物仪器公司)。动物: 18 月龄健康雄性 SD 大鼠 [体重 (540 $\pm$ 50) g], 由第三军医大学动物中心提供。

1.2 实验方法

将 SD 大鼠按照随机数字表法随机分为 5 组 ($n=16$), 分别为空白对照组 (C 组)、1% 七氟醚组 (S_1 组)、2% 七氟醚组 (S_2 组)、3% 七氟醚组 (S_3 组)、4% 七氟醚组 (S_4 组)。将动物置于麻醉诱导箱内, 分别吸入 (1%、2%、3%、4%) 不同浓度的七氟醚

与 O₂ (2 L/min) 的混合气体 6 h, 用烤灯加热, 维持小鼠体温 (37.0 $\pm$ 0.5) $^{\circ}\text{C}$ (肛温)。同时用 solar8000M 监测 CO₂ 以及残余气体的浓度, 预实验时在吸入过程中测定血气均在正常范围以内。C 组在相同的环境下吸入 2 L/min O₂ 6 h。停止吸入以后, 继续吸入 100% O₂ 30 min, 然后放置回恒温动物房, 自由取食。吸入后 24 h 每组各取 8 只在冰上断头取海马, 剩余部分进行水迷宫测试。

1.3 Morris 水迷宫测试

Morris 水迷宫是直径 120 cm, 水深 50 cm 的圆形铁皮水池。池壁上有东、南、西、北 4 个入水点, 其南北、东西的连线将水池划分为 4 个象限, 分别称第 1 象限 (SE)、第 2 象限 (NE)、第 3 象限 (NW)、第 4 象限 (SW), 在第 4 象限正中离池壁 24 cm 处放与水池背景同色的平台, 平台低于水面 3 cm。放染色剂入水并保持水迷宫外参照物不变, 水温控制在 (24 $\pm$ 1) $^{\circ}\text{C}$ 左右。训练前 1 d 将大鼠放入无站台的池中自由游泳, 以适应环境和剔除漂浮且停留的大鼠。(1) 定位航行实验测试: 将大鼠面向池壁放入水中, 从入水到找到隐蔽平台的时间记为潜伏期, 若找不到平台则引导大鼠至平台停留数秒并记潜伏期为 60 s, 每天分别从 4 个象限将大鼠放入水中训练并记录, 历时 5 d。每天训练取当天平均潜伏期作为成绩, 游泳的轨迹为总路程, 取平均值作为成绩。(2) 空间探索实验: 第 6 天游泳训练需撤去平台, 记录大鼠在 60 s 内穿过平台位置的次数以及平台所在象限的活动时间。

1.4 酶联免疫检测海马 β -淀粉样物质前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP)、 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid peptide, A β)₁₋₄₂

处死大鼠后立即取脑, 在冰上分离双侧海马, 放入冻存管在液氮中保存备用。冻存 48 h 后将标本称重 (约 100 mg)

并放置在含有 2% 烷基硫酸钠以及 50 mmol/L 蛋白酶抑制剂的磷酸盐缓冲液中。4 °C 下将其于 12 000 r/min 中心转速离心 20 min 后, 取上清液。然后按照 $\text{A}\beta_{1-42}$ 、APP 的 ELISA 试剂盒(上海沪上生物科技有限公司提供)说明书进行操作。准备试剂, 将稀释的样品加样并盖上封板膜, 轻摇后在 37 °C 反应 60 min。随后洗板 5 次, 加入 AB 显色液, 在 37 °C 下显色 10 min 后加入终止液。在 10 min 之内读吸光度值。

1.5 Western blot 检测海马内 BACE-1 的表达

将速冻后的标本按 1:10(g/L) 加入蛋白提取试剂并匀浆, 在 4 °C 下以 12 000 r/min 离心 15 min, 取上清液, 按照 BCA 试剂盒进行蛋白定量。根据目的蛋白的相对分子质量, 配制 12% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)凝胶, 根据蛋白浓度调整上样量。浓缩、电泳分离后进行蛋白质转膜。用 5% 脱脂牛奶溶液封闭, 37 °C 轻摇 2 h 后分别加入 NADPH、一抗 BACE-1, 杂交反应。于 4 °C 轻摇过夜, 洗膜 3 次, 每次 5 min, 加入羊抗兔 IgG 抗体, 杂交反应 37 °C 孵育 1.5 h, 洗膜 3 次。每次 10 min, 加入低背景化学发光底物反应 5 min 后保鲜膜包裹, 暗室进行 X 线胶片曝光、显影和定影。将得到的 X 线胶片上的实验结果应用软件进行半定量分析, 与内参的灰度比值作为 BACE-1 的表达。

1.6 统计学处理

使用 SPSS 16.0 软件进行统计分析。各组计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多个独立样本均数的组间比较采用方差分析, 重复测量资料采用重复测量方差分析比较, 有统计学意义, 进一步做组间比较。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧), 以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Morris 水迷宫实验结果比较

潜伏期的重复测量设计方差分析结果显示, 不同组别间潜伏期有统计学意义($F=5.813, P=0.001$), 不同时间潜伏期差别有统计学意义($F=68.591, P=0.000$)。进一步做两两比较, 1 d 时, 各组间潜伏期差别无统计学意义($P=0.629$); 3 d 时, 各组间潜伏期差别有统计学意义($P=0.042$), S_4 组潜伏期长于 C 组, 其余各组间差别均无统计学意义($P>0.05$); 5 d 时, 各组

间潜伏期差别有统计学意义($P=0.037$), S_3 组和 S_4 组潜伏期分别长于 C 组, 而 S_3 与 S_4 组之间比较差异无统计学意义($P>0.05$), 结果见表 1。各组大鼠潜伏期各天数变化总体情况见图 1。

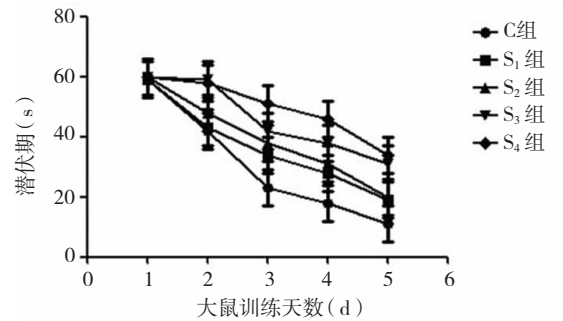


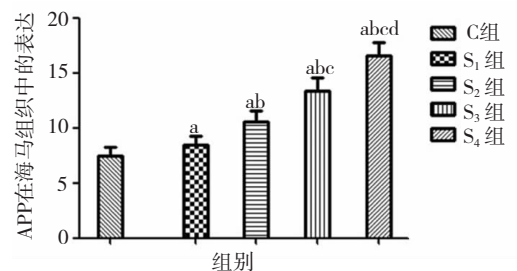
图 1 七氟醚麻醉后各组大鼠潜伏期变化

Fig.1 Latency changes of rats after sevoflurane anesthesia

在第 6 天的空间探索实验中, 随着浓度的增加穿越平台象限次数逐渐减少, 与 C 组相比, S_1 组差异无统计学意义($P>0.05$), 而 S_2, S_3, S_4 组差异有统计学意义($P<0.05$)。与 S_1 相比, S_2, S_3, S_4 组差异有统计学意义($P<0.05$), 而 S_2, S_3 与 S_4 组之间比较差异无统计学意义($P>0.05$), 结果见表 1。

2.2 APP、 $\text{A}\beta$ 的测定

APP 的表达与吸入七氟醚的浓度有关, 各组 APP 蛋白含量比较, 差异有统计学意义($P<0.001$)。经两两比较发现, S_4 组 $>S_3$ 组 $>S_2$ 组 $>S_1$ 组 $>C$ 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。各组大鼠 APP 在海马组织表达结果比较见图 2。



a, 与 C 组比较, $P<0.05$; b, 与 S_1 组比较, $P<0.05$; c, 与 S_2 组比较, $P<0.05$; d, 与 S_3 组比较, $P<0.05$

图 2 酶联免疫试验测定 APP 在海马组织中的表达

Fig.2 Expressions of APP in hippocampus detected by ELISA

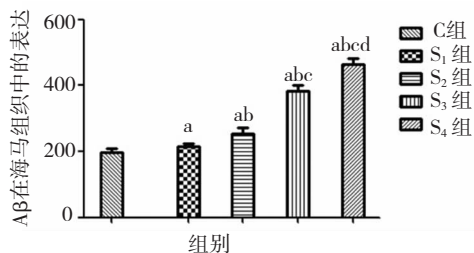
表 1 七氟醚麻醉老年大鼠 Morris 水迷宫结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of results of Morris watermaze after sevoflurane anesthesia ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数(n)	潜伏期(s)			总路程(cm)			平台象限次数(n)
		1 d	3 d	5 d	1 d	3 d	5 d	
C组	8	59.5 $\pm$ 0.5	22.5 $\pm$ 17.3	10.3 $\pm$ 3.2	1 203 $\pm$ 568	898 $\pm$ 551	499 $\pm$ 211	4.2 $\pm$ 1.2
S_1 组	8	59.6 $\pm$ 0.5	38.0 $\pm$ 18.6	20.0 $\pm$ 16.6	1 329 $\pm$ 484	1 016 $\pm$ 193	638 $\pm$ 317	3.1 $\pm$ 1.8
S_2 组	8	59.8 $\pm$ 0.5	36.0 $\pm$ 11.9	19.1 $\pm$ 18.3	1 121 $\pm$ 683	969 $\pm$ 334	582 $\pm$ 455	2.4 $\pm$ 0.9 ^{ab}
S_3 组	8	59.4 $\pm$ 0.5	40.9 $\pm$ 20.4	30.9 $\pm$ 15.9 ^a	1 481 $\pm$ 417	1 036 $\pm$ 421	787 $\pm$ 549	1.8 $\pm$ 1.8 ^{ab}
S_4 组	8	59.3 $\pm$ 0.8	51.4 $\pm$ 18.7 ^a	34.3 $\pm$ 20.9 ^a	1 493 $\pm$ 684	1 246 $\pm$ 55	899 $\pm$ 583	1.3 $\pm$ 1.2 ^{ab}
F 值		0.652	2.770	2.868				14.215
P 值		0.629	0.042	0.037				0.007

注: a, 与 C 组比较, $P<0.05$; b, 与 S_1 组比较, $P<0.05$

A β 的表达与吸入七氟醚的浓度也相关,各组 A β 蛋白含量比较,差异有统计学意义($P<0.001$)。经两两比较发现, S_4 组 $>S_3$ 组 $>S_2$ 组 $>S_1$ 组 $>C$ 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。各组大鼠 A β 在海马组织表达结果比较见图 3。



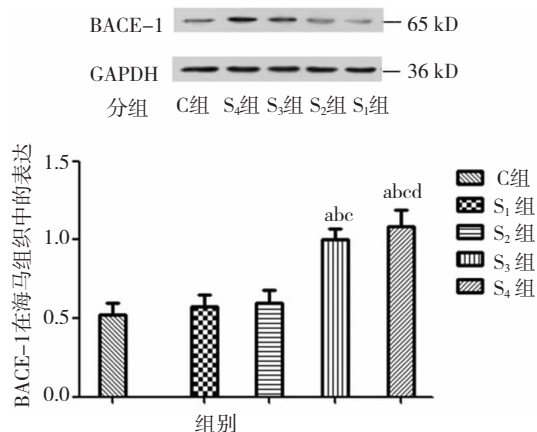
a, 与 C 组比较, $P<0.05$; b, 与 S_1 组比较, $P<0.05$; c, 与 S_2 组比较, $P<0.05$; d, 与 S_3 组比较, $P<0.05$

图 3 酶联免疫试验测定 A β 在海马组织中的表达

Fig.3 Expressions of A β in hippocampus detected by ELISA

2.3 七氟醚引起 BACE-1 的上调

Western blot 检测结果见图 4。不同浓度的七氟醚吸入 6 h, 七氟醚与 BACE-1 的表达呈浓度依赖性, C 组为空白对照组, S_1 、 S_2 、 S_3 、 S_4 各组随着浓度增加 BACE-1 的表达也逐渐增加($P<0.001$), 与 C 组相比, S_3 、 S_4 组表达明显增加($P<0.05$), S_1 、 S_2 组表达没有统计学差异($P>0.05$)。与 S_1 组相比, S_3 、 S_4 组比较差异有统计学意义($P<0.05$), S_2 组差异没有统计学意义($P>0.05$); 与 S_2 相比, S_3 、 S_4 组有统计学差异($P<0.05$); S_3 与 S_4 组之间表达差异有统计学意义($P<0.05$)。



a, 与 C 组比较, $P<0.05$; b, 与 S_1 组比较, $P<0.05$; c, 与 S_2 组比较, $P<0.05$; d, 与 S_3 组比较, $P<0.05$

图 4 BACE1 在海马中的表达

Fig.4 Expressions of BACE-1 in hippocampus

3 讨论

近年来有实验表明亚麻醉浓度[大鼠七氟烷的最小肺泡浓度(minimum alveolar concentration, MAC)约为 2.4%, 0.65 MAC 是较常用的亚麻醉剂量]1.3% 的七氟醚吸入能改善大鼠的学习记忆功能^[2], 也有

实验表明七氟醚能导致大鼠的认知障碍。因此, 本实验拟探讨不同浓度七氟醚对老年大鼠认知功能是否具有浓度相关的双重影响, 有助于临床上指导老年患者吸入麻醉剂的安全使用。

Morris 水迷宫是研究空间学习记忆的经典实验, 它不仅能反映实验动物的空间认知功能, 还常用来评价药物干预后对实验动物学习记忆功能的改变。实验中采集到大鼠的潜伏期及穿越平台象限次数可更客观的反映大鼠的学习记忆能力, 认知功能障碍的大鼠潜伏期明显延长, 穿越平台象限的次数也明显减少^[3]。本实验在前 5 d 的 Morris 水迷宫训练中, 各组大鼠找到平台并爬上平台的时间随着天数的增加而缩短, 总路程也明显缩短, 这证实了各组大鼠通过水迷宫的训练产生了学习记忆能力。而吸入七氟醚浓度越高的组潜伏期越长, 并且随着天数增加而缩短。空间探索实验是在定位航行实验时对平台空间位置形成记忆的一种信息提取, 本实验结果提示在撤去平台后随着吸入浓度的增加, 大鼠无意识寻找平台的时间也增加, 游泳轨迹也相对杂乱, 说明大鼠的学习记忆能力受到的损害越大。

异氟醚麻醉^[4-5], 局部缺血^[6]或是低氧条件下的地氟醚麻醉^[7]都能导致 A β 的寡聚化以及细胞凋亡。这些结果说明了给予短暂的处理因素比如(吸入麻醉、脑缺血等)也会导致继发或者持续性的脑损伤, 并且诱发 POCD 的病理学过程。本实验选择临床相关 4 个不同浓度给予吸入七氟醚 6 h 处理, 发现 A β 的沉积随着七氟醚浓度增加而增多。而 A β 的沉积是 POCD 重要的病理学指标之一, 所以吸入浓度越高, POCD 的发生率就越高。有实验在神经元培养细胞中加入 A β 后能诱导细胞退化和死亡, 同时还能激活 Caspase 系统进一步引起凋亡, 而细胞的凋亡最终可以导致记忆功能的损害以及定向障碍, 而使用 Caspase 抑制剂后能减少由 A β 引起的细胞凋亡。所以, 在本实验中吸入七氟醚浓度越高组的 A β 沉积越多, 产生的神经毒性就越大, 最终对大鼠发生认知功能障碍影响就越大, 而这一过程可能与 Caspase 激活有关。APP 是一种急性反应蛋白, 它在应激状态下, 如短暂全脑缺血或炎症反应时表达会上调。APP 在 β 分泌酶(即 BACE-1)和 γ 分泌酶的作用下分解产生 A β 。有研究表明术后 APP 含量上调, 可能在一定程度上与提高了 APP mRNA 的转录水平有关。本实验发现 APP 的表达与七氟醚浓度相关, 特别是超过 3% 浓度组 APP 的表达明显高于小于 3%

浓度和 C 组。其发生的原因也可能是七氟醚处理改变了 APP mRNA 的转录水平使 APP 上调。而 BACE-1 作为 APP 分解的关键限速酶,它的表达能够直接影响 A β 的表达。给予人类 H4 细胞及新生鼠七氟醚处理会导致 Caspase-3 激活而诱发细胞凋亡,同时能够增加 BACE-1 的表达^[8]。本实验在七氟醚处理 6 h 后,不仅发现 BACE-1 的表达增加,而且与吸入七氟醚的浓度成正相关,但吸入较低浓度七氟醚海马内 BACE-1 的改变不明显。这可能是由于低浓度七氟醚或者短时间七氟醚的暴露,对学习记忆和神经细胞凋亡的影响不大的原因。

虽然七氟醚引起细胞凋亡以及 BACE-1、A β 上调的具体分子机制还不明确,但有实验表明七氟醚可能是通过 Caspase 激活^[8-9]、氧化应激反应^[10-11]、细胞内钙离子稳态失衡^[11-12]等途径引发神经细胞凋亡,诱导 BACE-1 上调增加 A β 表达,从而影响老年大鼠的认知功能。本实验结果提示在 4 个不同浓度中,七氟醚浓度越高对老年大鼠认知功能影响越明显。Istaphanous 等^[13]在比较等效浓度(0.6 MAC)的七氟烷、地氟烷和异氟烷麻醉对新生大鼠皮质脑细胞凋亡和死亡的影响时发现以上吸入麻醉药均有剂量依赖的毒性作用,且 3.24% 的七氟醚吸入 6 h 产生神经毒性与本实验的结果是相符合的,本实验结果也提示吸入浓度超过 3% 对大鼠认知功能有明显影响,小于 3% 浓度对大鼠影响不太明显。而七氟醚在 2%、4%、6% 浓度下预处理 30 min 后,对大鼠有神经保护作用^[14]。所以七氟醚的双重效应可能与处理的对象、方式、暴露的时间以及暴露的浓度等有关。在本实验中七氟醚浓度不同对老年大鼠认知功能的影响也不同。无论从行为学观察,还是蛋白表达的检测都与浓度相关,处理浓度越高产生的神经毒性越大,而浓度较低的组对老年大鼠的认知功能保护和毒性作用不明显。

综上所述,吸入七氟醚对老年大鼠认知功能具有一定影响且这种影响与吸入浓度和暴露时间有显著关系;即浓度越大影响越显著。其机制可能是通过七氟醚诱导氧化应激反应、细胞内钙离子稳态失衡、Caspase 激活、诱发神经细胞凋亡,导致海马内 APP、A β 及 BACE-1 表达上调,从而影响认知功能。

参 考 文 献

- [1] Bartels M, Althoff R R, Boomsma D I. Anesthesia and cognitive performance in children; no evidence for a causal relationship[J]. *Twin Res Hum Genet*, 2009, 12(3): 246-253.
- [2] 吴浩, 许鹏程. 亚麻醉浓度的七氟烷对成年大鼠认知功能及海马齿状回神经发生的影响[J]. *山东医药*, 2011, 51(9): 28-29.
- [3] 杜敏逸, 刘毓和, 吴新明. 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.
- [4] Du M Y, Liu Y H, Wu X M. Effect of repeated inhalation of sevoflurane on cognitive function in aged rats[J]. *Chinese Journal of Anesthesiology*, 2009, 29(3): 233-235.
- [5] Pan C, Xu Z, Dong Y, et al. The potential dual effects of anesthetic isoflurane on hypoxia-induced caspase-3 activation and increases in β -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme levels[J]. *Anesth Analg*, 2011, 113(1): 145-152.
- [6] Stratmann G, Sall J W, May L D, et al. Isoflurane differentially affects neurogenesis and long-term neurocognitive function in 60-day-old and 7-day-old rats[J]. *Anesthesiology*, 2009, 110(4): 834-848.
- [7] van Groen T, Puurunen K, Maki H M, et al. Transformation of diffuse beta-amyloid precursor protein and beta-amyloid deposits to plaques in the thalamus after transient occlusion of the middle cerebral artery in rats[J]. *Stroke*, 2005, 36(7): 1551-1556.
- [8] Zhang B, Dong Y, Zhang G, et al. The inhalation anesthetic desflurane induces caspase activation and increases amyloid- β protein levels under hypoxic[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(18): 11866-11875.
- [9] Dong Y, Zhang G, Zhang B, et al. The common inhalational anesthetic sevoflurane induces apoptosis and increases β -amyloid protein levels[J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(5): 620-631.
- [10] Lu Y, Xu X, Dong Y, et al. Anesthetic sevoflurane causes neurotoxicity differently in neonatal naïve and Alzheimer's disease transgenic mice[J]. *Anesthesiology*, 2010, 112(6): 1404-1416.
- [11] O'Connor T, Sadleir K R, Maus E, et al. Phosphorylation of the translation initiation factor eIF2 α increases BACE1 levels and promotes amyloidogenesis[J]. *Neuron*, 2008, 60(6): 988-1009.
- [12] Zhang G, Dong Y, Zhang B, et al. Isoflurane-induced caspase-3 activation is dependent on cytosolic calcium and can be attenuated by memantine[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(17): 4551-4560.
- [13] Kawahara M. Neurotoxicity of β -amyloid protein: oligomerization, channel formation, and calcium dyshomeostasis[J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(25): 2779-2789.
- [14] Istaphanous G K, Howard J, Nan X, et al. Comparison of the neuroapoptotic properties of equipotent anesthetic concentrations of desflurane, isoflurane, or sevoflurane in neonatal mice[J]. *Anesthesiology*, 2011, 114(3): 578-558.
- [15] Wang Z P, Zhang Z H, Zeng Y M, et al. Protective effect of sevoflurane preconditioning on oxygen-glucose deprivation injury in rat hippocampal slices; the role of mitochondrial Katp channels[J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2006, 58(3): 201-206.

(责任编辑: 冉明会)