

## 七氟醚的麻醉时间对大鼠认知功能及对海马内 AChE 和 A $\beta$ 1-42 含量的影响

王学磊<sup>1</sup>, 张健星<sup>1</sup>, 张加强<sup>2</sup>

1. 焦作煤业(集团)有限责任公司中央医院, 河南 焦作, 454150

2. 河南省人民医院麻醉科, 河南 郑州, 450000

**摘要:** 目的 探讨七氟醚的麻醉时间对大鼠认知功能及海马内乙酰胆碱酯酶(AChE)活性和 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ <sub>1-42</sub>)含量的影响。方法 随机将120只成年SD大鼠分为七氟醚2、4、6 h组和对照组, 每组30只。七氟醚2、4、6 h组分别给予3%七氟醚2、4、6 h, 对照组吸入空气。麻醉完成后1、3、7 d行Morris水迷宫实验和旷场实验, 记录逃避潜伏期、穿越平台次数、第3象限活动时间、中央格停留时间、2 min穿越格子数。实验结束后处死大鼠取海马组织标本, 用比色法测定AChE活性、酶联免疫吸附试验测定A $\beta$ <sub>1-42</sub>含量。**结果** 七氟醚组逃避潜伏期较对照组显著延长( $P < 0.05$ ), 第3象限活动时间、穿越平台次数较对照组显著减少( $P < 0.05$ ); 七氟醚2、4 h组中央格停留时间、2 min内穿越格子数与对照组无统计学差异, 七氟醚6 h组中央格停留时间显著大于对照组( $P < 0.05$ ), 2 min内穿越格子数显著小于对照组( $P < 0.05$ ), 且变化程度均与七氟醚吸入时长呈正相关性。七氟醚组海马AChE活性、A $\beta$ <sub>1-42</sub>含量显著高于对照组( $P < 0.05$ ), 且随七氟醚吸入时间的延长而升高。**结论** 七氟醚麻醉可导致大鼠认知功能损伤, 且损伤程度随麻醉时间延长而加重, 其机制可能与七氟醚上调海马AChE活性、促进A $\beta$ <sub>1-42</sub>生成有关。

**关键词:** 七氟醚; 麻醉时间; 认知; 乙酰胆碱酯酶;  $\beta$ -淀粉样蛋白

中图分类号: R965

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)03-0462-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.03.016

## Effects of sevoflurane anesthesia time on cognitive function and AChE and A $\beta$ 1-42 in hippocampus of rats

WANG Xuelei<sup>1</sup>, ZHANG Jianxing<sup>1</sup>, ZHANG Jiaqiang<sup>2</sup>

1. Central Hospital of Jiaozuo Coal industry (Group) Co., Ltd., Jiaozuo 454150, China

2. Department of Anesthesiology, Henan People's Hospital, Zhengzhou 450000, China

**Abstract: Objective** To investigate the effects of sevoflurane anesthesia time on cognitive function and acetylcholinesterase (AChE) and  $\beta$ -amyloid protein (A $\beta$ <sub>1-42</sub>) in hippocampus of rats. **Methods** 120 adult SD rats were randomly divided into sevoflurane 2, 4 and 6 h groups and control group, 30 rats in each group. Sevoflurane 2, 4 and 6 h groups were given 3% sevoflurane for 2 h, 4 h and 6 h respectively, while the control group was inhaled air. Morris water maze test and open field test were performed 1, 3 and 7 days after anesthesia. The escape latency, the number of platform crossings, the activity time of the third quadrant, the residence time of the central grid and the number of grid crossings in 2 minutes were recorded. At the end of the experiment, rats were killed and hippocampal tissue samples were taken. AChE activity was measured by colorimetry, and the content of A $\beta$ <sub>1-42</sub> was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The escape latency of sevoflurane experimental group was longer than that of control group ( $P < 0.05$ ). The activity time of the third quadrant and the number of platform crossings were less than that of control group ( $P < 0.05$ ). The escape latency decreased with the prolongation of sevoflurane inhalation time. The activity time of the third quadrant and the number of platform crossings were increased with the prolongation of sevoflurane inhalation time ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the residence time of the central grid and the number of grid crossings in 2 minutes between sevoflurane 2 and 4 h groups and control group. The residence time of the central grid in sevoflurane 6 h group was longer than that in control

收稿日期: 2019-07-25

基金项目: 河南省科技发展规划项目(152300410163)

第一作者: 王学磊(1985—), 本科, 主治医师, 研究方向为临床麻醉。E-mail: 3269594507@qq.com

group ( $P < 0.05$ ), and the number of grid crossings in 2 minutes was less than that in control group ( $P < 0.05$ ). The activity of AChE and the content of  $A\beta_{1-42}$  in hippocampus of sevoflurane group were higher than those of control group ( $P < 0.05$ ), and increased with the prolongation of sevoflurane inhalation time. **Conclusion** Sevoflurane anesthesia can lead to cognitive impairment in rats, and the degree of impairment is aggravated with the prolongation of anesthesia time. The mechanism may be related to sevoflurane up-regulating AChE activity and promoting the production of  $A\beta_{1-42}$  in hippocampus.

**Key words:** sevoflurane; anesthesia time; cognition; AChE;  $A\beta_{1-42}$

术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 是术后发生的有别于术后谵妄的中枢神经系统并发症, 轻者持续数天或数月, 重者进展为永久性 POCD, 对患者身心健康造成重大影响<sup>[1]</sup>。麻醉是导致 POCD 的危险因素之一<sup>[2]</sup>, 七氟醚具有对循环和呼吸影响小、代谢快、恢复快、刺激性小等优势, 在全身麻醉诱导和维持有着广泛的应用。近年来七氟醚吸入麻醉对术后 POCD 的影响逐渐受到关注<sup>[3-4]</sup>, 动物研究显示, 七氟醚暴露可降低猴子复杂认知功能, 且持续至麻醉后 6 d<sup>[5]</sup>, 随着七氟醚吸入浓度的增加, 认知功能受损更为明显<sup>[6]</sup>。目前少有七氟醚吸入时间对认识功能影响的报道, 鉴于此, 本研究从不同七氟醚吸入时间角度入手设计随机对照试验, 探讨七氟醚的麻醉时间对大鼠认知功能的影响, 并探讨其可能的发生机制。

## 1 材料

### 1.1 动物

120 只 3~4 月龄 SD 大鼠, 雌雄各半, 体质量 250~300 g, 购自河南省实验动物中心, 实验动物生产许可证号 SCXK(豫)2010-0002。动物房(室温 25 °C、湿度 40%)适应性饲养 1 周, 自由饮水、活动, 标准饮食。

### 1.2 药品及主要试剂

七氟醚(美国雅培公司, 批号 H20170324, 规格 120 mL/瓶);  $\beta$  淀粉样蛋白 ( $A\beta_{1-42}$ ) 试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司, 中国); 乙酰胆碱酯酶 (AChE) 活性试剂盒(上海酶联生物公司)。

### 1.3 主要仪器

Morris 全自动水迷宫(中国医学科学院药物研究所); Datex210 型麻醉机(Datex-Ohmeda 公司, 美国); F-MC1 型气体监测仪(Datex-Ohmeda 公司, 美国); MK-3 全自动酶标仪(Ladysystems 公司, 芬兰); M1193A 型脉搏血氧饱和度探头(Philips 公司, 荷兰); DU530 型分光光度计(Beckman Coulter 公司, 美国); TGI-16 型高速离心机(上海医用分析仪器厂)。

## 2 方法

### 2.1 动物分组与麻醉处理

采用随机数字表法将 SD 大鼠分为七氟醚 2、4、6 h 组和对照组, 每组 30 只。对照组吸入空气, 七氟醚 2、4、6 h 组分别给予 3% 七氟醚吸入 2、4、6 h。麻醉前禁食禁饮 8 h, 将大鼠置于密闭循环透明麻醉箱内 (60 cm×30 cm×25 cm), 麻醉箱一侧孔连接麻醉机, 调节七氟醚浓度至预设值, 载气为 1 L/min 纯氧, 一侧孔连接麻醉气体监测仪, 监测麻醉箱内七氟醚浓度和二氧化碳分压, 呼出七氟醚浓度维持在 3%<sup>[7]</sup>, 氧流量 3 L/min。脉搏血氧饱和度探头贴于大鼠腹部监测血氧饱和度 (oxygen saturation,  $SpO_2$ ), 每隔 1 h 采集鼠尾动脉血样行血气分析, 维持  $SpO_2$  及血气分析在正常范围。对照组吸入空气, 其他处理同上。麻醉结束后将大鼠放回鼠笼, 自然苏醒、恢复翻正反射后恢复正常饮食。

### 2.2 行为学检测

分别于吸入七氟醚 1、3、7 d 行 Morris 水迷宫实验和旷场实验。Morris 水迷宫实验: 装置带自动摄像装置, 主体为一 160 cm×50 cm×55 cm 透明圆形水池, 被平均分为 4 个象限, 第 3 象限放置一直径 15 cm 透明平台, 注水, 水深 35 cm, 平台没于水下 2 cm, 水温控制在 23~25 °C。各组大鼠麻醉前进行定向导航和空间探索训练, 4 次/d, 共 5 d, 前 4 d 为定向导航训练, 第 5 天为空间探索训练。

**2.2.1 定向导航训练** 定向导航训练, 将大鼠分别从 4 个象限面壁放入水中, 记录 120 s 内寻找到平台时间(逃避潜伏期), 120 s 内未找到平台者潜伏期计为 120 s, 取每天 4 次测定结果平均值作为当天逃避潜伏期。

**2.2.2 空间探索实验** 撤去平台, 从任一象限将大鼠面壁放入水中, 记录 120 s 内原平台穿越次数、第 3 象限活动时间。旷场实验: 装置为一 60 cm×60 cm 带照明设备的无顶观察箱, 箱壁涂黑, 正上方放置摄像机, 箱底被记号笔分成 36 个等面积小方格, 将大鼠放入中央小方格, 观察大鼠中央格停留时间、2 min 穿越格子数。

### 2.3 海马AChE和A $\beta_{1-42}$ 检测

每组各选10只大鼠于水迷宫试验结束后30 min采用断头法处死,开颅取脑,分离海马,制成10.00%脑组织匀浆,3 500 r/min离心10 min,取上清液,采用DU530型分光光度计比色法测定AChE活性。采用MK-3酶标仪应用酶联免疫吸附试验检测A $\beta_{1-42}$ 含量,严格按照说明书操作流程进行。

### 2.4 统计学分析

采用SPSS 25.0统计学软件进行数据分析,计量资料经Levene法检测具备方差齐性,Kolmogorov-Smirnov(K-S)法检验符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两对比采用LSD-t检验。不同时间比较采用重复测量方差分析。所有统计均采用双侧检验。

## 3 结果

### 3.1 行为学检测结果

各组大鼠麻醉期间呼吸、SpO<sub>2</sub>、HR、血气分析指标均无异常。

**3.1.1 Morris水迷宫实验** 同一观察时间内,七氟醚2、4、6 h组逃避潜伏期较对照组显著延长( $P < 0.05$ ),第3象限活动时间、穿越平台次数较对照组显著减少( $P < 0.05$ );逃避潜伏期随七氟醚吸入时间延长而降低,七氟醚2、4、6 h组组间比较均差异显著( $P < 0.05$ );第3象限活动时间、穿越平台次数随七氟醚吸入时间延长而增高,七氟醚2、4、6 h组组

间比较均差异显著( $P < 0.05$ )。

不同观察时间比较:对照组逃避潜伏期、第3象限活动时间、穿越平台次数变化均无统计学差异。七氟醚2、4 h组大鼠麻醉后逃避潜伏期先上升后逐渐回落,第3象限活动时间、穿越平台次数先下降后逐渐回升;七氟醚6 h组大鼠麻醉后逃避潜伏期呈持续上升趋势,第3象限活动时间、穿越平台次数呈持续下降趋势。

**3.1.2 旷场实验** 七氟醚2、4 h组中央格停留时间、2 min内穿越格子数与对照组比较差异无统计学意义,七氟醚6 h组中央格停留时间显著大于对照组、七氟醚2、4 h组( $P < 0.05$ ),2 min内穿越格子数显著小于对照组、七氟醚2、4 h组( $P < 0.05$ )。

不同观察时间比较:对照组、七氟醚2、4 h组中央格停留时间、2 min内穿越格子数均无明显变化;七氟醚6 h组中央格停留时间呈持续上升趋势,2 min内穿越格子数呈持续下降趋势。结果见表1。

### 3.2 海马AChE活性对比

同一观察时间内,七氟醚2、4、6 h组海马AChE活性显著高于对照组( $P < 0.05$ ),海马AChE活性随七氟醚吸入时间的延长而升高,2、4、6 h组组间比较均差异显著( $P < 0.05$ )。不同观察时间比较:七氟醚2、4 h海马AChE活性先上升后逐渐回落,七氟醚6 h组则呈持续上升趋势。结果见表2。

表1 Morris水迷宫实验、旷场实验结果( $\bar{x} \pm s, n=30$ )

Table 1 Morris water maze experiment and open field experiment ( $\bar{x} \pm s, n=30$ )

观察时间	组别	Morris水迷宫实验			旷场实验	
		逃避潜伏期/s	第3象限活动时间/s	穿越平台次数	中央格停留时间(s)	2 min内穿越格子数
麻醉后1 d	对照	17.25±3.26	76.51±10.94	3.26±1.21	21.50±2.36	15.24±3.62
	七氟醚2 h	26.35±4.51*	52.31±9.51*	2.95±0.96*	21.51±2.26	15.26±3.65
	七氟醚4 h	31.25±5.95*#	45.23±7.59*#	2.42±0.55*#	21.33±2.64	15.75±3.06
	七氟醚6 h	42.15±6.25*#△	32.12±5.42*#△	1.95±0.35*#△	23.15±2.95*#△	13.25±2.51*#△
麻醉后3 d	对照	17.05±3.19	76.52±11.72	3.29±1.35	20.03±2.61	14.25±5.91
	七氟醚2 h	27.15±4.98*	50.21±8.65*	2.90±0.92*	20.05±2.63	14.27±5.84
	七氟醚4 h	33.26±5.87*#	42.51±7.06*#	2.35±0.46*#	21.35±2.75	14.82±3.74
	七氟醚6 h	45.12±6.15*#△	29.51±4.62*#△	1.74±0.30*#△	25.35±3.56*#△	11.20±1.74*#△
麻醉后7 d	对照	17.35±3.58	75.15±10.02	3.20±1.31	22.25±2.91	13.25±4.98
	七氟醚2 h	26.02±4.03*	51.32±8.05*	2.93±0.91*	22.27±2.71	13.21±4.92
	七氟醚4 h	32.12±5.03*#	43.15±7.55*#	2.41±0.50*#	22.31±2.96	13.52±3.64
	七氟醚6 h	46.35±6.95*#△	28.05±4.51*#△	1.65±0.25*#△	27.15±3.91*#△	10.32±1.52*#△

与同一时间对照组比较:\* $P < 0.05$ ;与七氟醚2 h组比较:# $P < 0.05$ ;与七氟醚4 h组比较:△ $P < 0.05$

At the same time, \* $P < 0.05$  vs control group; # $P < 0.05$  vs sevoflurane 2 h group; △ $P < 0.05$  vs sevoflurane 4 h group

表2 不同时间各组大鼠海马AChE活性差异( $\bar{x} \pm s, n=10$ )  
Table 2 Differences of AChE activity in hippocampus of rats in different time groups ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	AChE/(U·mg <sup>-1</sup> )		
	麻醉后1 d	麻醉后3 d	麻醉后7 d
对照	0.23±0.06	0.24±0.05	0.21±0.07
七氟醚2 h	0.31±0.09*	0.33±0.10*	0.32±0.09*
七氟醚4 h	0.42±0.12 <sup>#</sup>	0.45±0.13 <sup>#</sup>	0.43±0.11 <sup>#</sup>
七氟醚6 h	0.55±0.15 <sup>#△</sup>	0.59±0.16 <sup>#△</sup>	0.65±0.25 <sup>#△</sup>

与同一时间对照组比较: \* $P < 0.05$ ; 与七氟醚2 h组比较: <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; 与七氟醚4 h组比较: <sup>△</sup> $P < 0.05$

At the same time, \* $P < 0.05$  vs control group; <sup>#</sup> $P < 0.05$  vs sevoflurane 2 h group; <sup>△</sup> $P < 0.05$  vs sevoflurane 4 h group

表3 不同时间各组大鼠海马Aβ<sub>1-42</sub>含量差异( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 3 Differences in hippocampal A levels of 1-42 in rats at different times ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	Aβ <sub>1-42</sub> /(pg·mg <sup>-1</sup> )		
	麻醉后1 d	麻醉后3 d	麻醉后7 d
七氟醚A组	82.51±6.23*	98.54±8.52*	97.51±8.05*
七氟醚B组	95.24±8.52 <sup>#</sup>	110.52±10.24 <sup>#</sup>	107.51±9.67 <sup>#</sup>
七氟醚C组	105.72±10.37 <sup>#△</sup>	125.26±12.54 <sup>#△</sup>	129.33±15.29 <sup>#△</sup>
对照组	28.51±5.24	29.05±5.57	30.12±6.21

与同一时间对照组比较: \* $P < 0.05$ , 与七氟醚A组比较: <sup>#</sup> $P < 0.05$ , 与七氟醚B组比较: <sup>△</sup> $P < 0.05$

At the same time, \* $P < 0.05$  vs control group; <sup>#</sup> $P < 0.05$  vs sevoflurane 2 h group; <sup>△</sup> $P < 0.05$  vs sevoflurane 4 h group

低患者生存质量。现有报道显示,青少年特发性脊柱侧凸矫形术后POCD发病率24.00%<sup>[9]</sup>,腹腔镜下子宫切除患者术后POCD发病率20.86%<sup>[10]</sup>,老年非心脏手术患者POCD发病率高达44.10%<sup>[11]</sup>。麻醉药物对器官和系统的影响众所周知,不同麻醉方式和持续时间均可影响中枢神经系统功能,导致认知功能受到不同程度的影响。Akelma等<sup>[12]</sup>报道接触麻醉剂后精神运动和认知功能持续恶化10 h至3个月不等。吸入麻醉药神经毒性越来越受关注,动物实验显示新生、成年、老年大鼠吸入七氟醚均可引起认知功能损害<sup>[3-4,13]</sup>。Xu等<sup>[14]</sup>指出七氟醚对成年、老年大鼠认知功能的影响与吸入七氟醚浓度有关,高浓度七氟醚通过激活海马N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)受体,促使钙离子内流,诱发氧自由基大量生成导致的脂质过氧化损伤,进而损伤海马神经元,其次还可通过抑制突触后膜乙酰胆碱传递,抑制神经元突触可塑性。现有研究认为,七氟醚吸入时间对认知功能有一定影响,吸入时间越长,认知功能损伤可能越大<sup>[15]</sup>。

Morris水迷宫实验是反应海马空间学习和记忆功能的经典模型,定向导航实验中逃避潜伏期反映获取空间信息能力,空间探索实验反映对定向导航

### 3.3 海马Aβ<sub>1-42</sub>对比

七氟醚2、4、6 h组海马Aβ<sub>1-42</sub>含量显著高于对照组( $P < 0.05$ );海马Aβ<sub>1-42</sub>含量随七氟醚吸入时间的延长而升高,2、4、6 h组组间比较均差异显著( $P < 0.05$ )( $P < 0.05$ )。不同观察时间比较:七氟醚2、4 h组海马Aβ<sub>1-42</sub>含量先上升后逐渐回落,七氟醚6 h组则呈持续上升趋势( $P < 0.05$ )。结果见表3。

### 4 讨论

认知功能是人类高级神经活动,是处理多方面信息的综合能力,包括学习、语言、运动、推理等<sup>[8]</sup>。POCD是术后出现的中枢神经系统并发症,严重影响患者运动功能、日常生活能力、社会适应能力,降

实验训练获取信息的记忆及再现能力<sup>[16]</sup>。本研究七氟醚试验组大鼠麻醉后逃避潜伏期较对照组延长,平台穿越次数减少、第3象限活动时间缩短,且随着七氟醚吸入时间的延长,逃避潜伏期逐渐延长,平台穿越次数逐渐减少、第3象限活动时间逐渐缩短,提示七氟醚作用时间越长,大鼠认知功能受损越严重。通过对麻醉后不同时间认知功能观察,发现七氟醚2、4 h组大鼠于麻醉后7 d认知功能有恢复趋势,而6 h组大鼠则呈进行加重趋势,提示七氟醚对大鼠认知功能影响可持续至术后1周,而七氟醚吸入时间达6 h可能导致大鼠远期认知功能损害。Li等<sup>[17]</sup>报道显示,幼儿时期七氟醚暴露可引起认知功能的潜在损伤,导致长期认知功能异常。罗思琴等<sup>[18]</sup>报道指出,吸入3.00%七氟醚对大鼠认知功能影响能持续至麻醉后1周。旷场实验是反应动物在新环境自主行为和探索行为的能力,本研究观察七氟醚2、4 h组麻醉后中央格停留时间、2 min内穿越格子数与对照并无差异,但是七氟醚6 h组中央格停留时间明显延长,2 min内穿越格子数明显缩短,提示七氟醚吸入6 h可能会影响大鼠对新环境感知、适应行为能力,验证了七氟醚吸入时间对大鼠认知和行为能力的影响。

学习记忆能力缺陷与海马区胆碱能神经递质

系统有关, AChE通过隔-海马-边缘叶通过参与学习记忆过程, AChE活性直接反应乙酰胆碱合成代谢情况, 抑制AChE活性可提高大鼠Morris水迷宫实验学习记忆能力。本研究七氟醚试验组大鼠麻醉后海马区AChE活性出现不同程度增高, 高于对照组, 提示吸入七氟醚可通过增强AChE活性降低大鼠认知功能, 分析可能的机制为七氟醚作用于突触后膜乙酰胆碱, 阻断胆碱能神经元传递, 导致海马突触长时程增强, 干扰大鼠获取空间信息记忆能力<sup>[19]</sup>。本研究进一步观察发现七氟醚吸入时间越长, 海马区AChE活性越高, 且在吸入麻醉剂后7d仍处于较高水平, 这与Morris水迷宫实验结果一致, 提示七氟醚吸入时间越长, 对大鼠认知功能损伤越严重, 且持续时间更长。 $\text{A}\beta$ 是POCD病理学指标, 以寡聚状态 $\text{A}\beta_{1-42}$ 和非寡聚状态 $\text{A}\beta_{1-40}$ 两种形式存在, 正常情况下 $\text{A}\beta_{1-42}$ 和 $\text{A}\beta_{1-40}$ 维持动态平衡, 当 $\text{A}\beta$ 产生增加时,  $\text{A}\beta_{1-42}$ 加速沉积产生神经毒性。 $\text{A}\beta_{1-42}$ 刺激胶质细胞吞噬作用, 导致炎症因子释放, 增加脑组织炎症损伤, 诱导神经细胞凋亡。七氟醚吸入可导致 $\text{A}\beta$ 寡聚化, 导致海马微管相关(tau)蛋白过度磷酸化, 丧失正常整理功能, 影响正常神经轴突转运, 导致突触丢失和神经元功能损伤, 最终导致神经退行性病变<sup>[20]</sup>。七氟醚可激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase), 增加淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)和淀粉蛋白前 $\beta$ 位分解酶1表达, APP作为 $\text{A}\beta$ 前身和一种急性反应蛋白, 在炎症反应、应激状态下表达升高, 被 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 等蛋白酶分解产生 $\text{A}\beta$ <sup>[21]</sup>。七氟醚还可通过增加APP mRNA转录, 提高APP表达水平, 促使更多 $\text{A}\beta_{1-42}$ 产生<sup>[6]</sup>。本研究七氟醚A、B、C组麻醉后1、3、7d海马组织 $\text{A}\beta_{1-42}$ 处于较高水平, 高于对照组, 且随七氟醚用药时间的延长而升高, 提示七氟醚可导致海马组织 $\text{A}\beta_{1-42}$ 沉积, 且随七氟醚作用时间延长,  $\text{A}\beta_{1-42}$ 沉积逐渐增多, 对认知功能的影响逐渐加重。

七氟醚麻醉1、3、7h均可导致大鼠认知功能损伤, 且损伤程度随麻醉时间延长而加重。七氟醚对认知功能的影响可能通过增加海马组织AChE活性和 $\text{A}\beta_{1-42}$ 表达实现, 且AChE活性和 $\text{A}\beta_{1-42}$ 表达与吸入时间有关。

#### 参考文献

- [1] Glumac S, Kardum G, Karanovic N. Postoperative cognitive decline after cardiac surgery: a narrative review of current knowledge in 2019 [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 3262-3270.
- [2] Yang W, Kong L S, Zhu X X, et al. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction and inflammation in patients after general anaesthesia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine(Baltimore)*, 2019, 98(18): e15383.
- [3] Zhu Y, Yu W, Rui Y, et al. Enhanced neuroinflammation mediated by DNA methylation of the glucocorticoid receptor triggers cognitive dysfunction after sevoflurane anesthesia in adult rats subjected to maternal separation during the neonatal period [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 1-16.
- [4] Zhang X, Zhou Y, Xu M, et al. Autophagy is involved in the sevoflurane anesthesia-induced cognitive dysfunction of aged rats [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e153505.
- [5] Walters J L, Zhang X, Talpos J C, et al. Sevoflurane exposure has minimal effect on cognitive function and does not alter microglial activation in adult monkeys [J]. *Neurotoxicology*, 2019, 71: 159-167.
- [6] 李 繁, 黎仕焕, 黄奕弟. 不同浓度七氟醚麻醉对大鼠氧化应激及Caspase-9表达的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(13): 22-28.
- [7] 李 繁, 黎仕焕, 黄奕弟. 不同浓度七氟醚麻醉对大鼠氧化应激及Caspase-9表达的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(13): 28-34.
- [8] Lu Y, Xu X, Dong R, et al. MicroRNA-181b-5p attenuates early postoperative cognitive dysfunction by suppressing hippocampal neuroinflammation in mice [J]. *Cytokine*, 2019, 120: 41-53.
- [9] 郑 旭, 羊 妍, 顾小萍. 青少年特发性脊柱侧凸矫形术后认知功能障碍的危险因素 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2017, 37(6): 653-656.
- [10] 郭庆艳, 马俊峰, 吕俊涛, 等. 腹腔镜下子宫切除病人术后认知功能障碍的危险因素调查 [J]. *实用老年医学*, 2017, 31(10): 956-958.
- [11] 穆珊珊, 吴 延, 吴安石, 等. 非心脏手术老年患者术后谵妄及术后认知功能障碍相关危险因素研究 [J]. *首都医科大学学报*, 2018, 39(3): 367-372.
- [12] Akelma H, Kilic E T, Salik F, et al. Postoperative cognitive dysfunction developed in donor nephrectomy-Case report [J]. *Niger J Clin Pract*, 2019, 22(6): 877-880.
- [13] 谢 鹃, 孙建良, 孔飞娟, 等. 不同浓度七氟醚麻醉对新生大鼠认知功能的影响 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2013, 33(8): 948-950.
- [14] Xu X, Tian X, Wang G. Sevoflurane reduced functional connectivity of excitatory neurons in prefrontal cortex during working memory performance of aged rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 1258-1266.
- [15] 姜静静, 张 磊, 林宗航, 等. 七氟醚不同吸入时间对老年大鼠认知功能的影响 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*,

- 2016, 37(2): 121-125.
- [16] Qian B, Wang C, Zhao C, et al. Effects of maternal exposure to BDE209 on neuronal development and transcription of iodothyronine deiodinase in offspring mice [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2019, 4: 1-24.
- [17] Li T, Huang Z, Wang X, et al. Role of the GABAA receptors in the long-term cognitive impairments caused by neonatal sevoflurane exposure [J]. *Rev Neurosci*, 2019, 30(8): 869-879.
- [18] 罗思琴, 方开云, 蒋向平, 等. 七氟醚不同麻醉时间对大鼠认知功能的影响及机制 [J]. *山东医药*, 2018, 58(26): 9-13.
- [19] Plaschke K, Weigand M A, Fricke F, et al. Neuroinflammation: effect of surgical stress compared to anaesthesia and effect of physostigmine [J]. *Neurol Res*, 2016, 38(5): 397-405.
- [20] Hou J F, Xiao C L. Effect of propofol and sevoflurane anesthesia on postoperative cognitive function and levels of A $\beta$ -42 and Tau in patients undergoing hepatectomy [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(2): 849-856.
- [21] Geng P, Zhang J, Dai W, et al. Autophagic degradation deficit involved in sevoflurane-induced amyloid pathology and spatial learning impairment in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 185.