

姜黄素对七氟烷引起发育中胎鼠大脑神经毒性的影响

张佩军¹, 王 涵¹, 张艳莉¹, 贾金娥¹, 李静宇¹, 孙 哲¹, 刘美玉², 于志强^{1*}

1. 天津市中心妇产科医院 麻醉科, 天津 300000

2. 天津市中心妇产科医院 中医科, 天津 300000

摘 要: **目的** 建立孕晚期大鼠暴露于七氟烷对子代大鼠产生神经毒性的动物模型, 探讨姜黄素能否减轻七氟烷对子代大鼠的神经毒性。 **方法** 将 32 只孕 19 d 母鼠随机分为对照组、模型组和姜黄素低、高剂量 (20、40 mg/kg) 组。除对照组外, 其余各组母鼠吸入 2.5% 七氟烷 6 h。子代出生后 21 d, 子代连续 3 周 ip 药物。观察各组子代的神经发育情况, 评价子代海马 CA1 区神经元凋亡和脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 蛋白表达情况, 以及子代神经发育和学习记忆能力。 **结果** 与对照组、模型组和姜黄素低剂量组比较, 姜黄素高剂量组子代神经元细胞凋亡率显著升高 ($P < 0.001$)。与对照组比较, 模型组 BDNF 和 TrkB 蛋白表达水平均显著降低 ($P < 0.001$), 子代海马 CA1 区神经元树突棘密度显著降低 ($P < 0.001$), 子代逃避潜伏期显著延长 ($P < 0.001$), 子代穿越平台所在象限时间显著缩短 ($P < 0.001$), 穿越平台所在区域次数显著减少 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 姜黄素低剂量组 BDNF 和 TrkB 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.001$), 姜黄素高剂量组 BDNF 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.001$), 姜黄素低剂量组神经元树突棘密度显著升高 ($P < 0.001$), 姜黄素各剂量组子代逃避潜伏期显著缩短 ($P < 0.05$ 、 0.001), 姜黄素低剂量组子代穿越平台所在象限时间显著延长 ($P < 0.001$); 与姜黄素低剂量组比较, 姜黄素高剂量组 BDNF 和 TrkB 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.001$), 神经元树突棘密度显著降低 ($P < 0.05$), 子代穿越平台所在象限时间显著缩短 ($P < 0.05$), 穿越平台所在区域次数显著减少 ($P < 0.05$)。 **结论** 20 mg/kg 姜黄素可通过增加海马 CA1 区 BDNF、TrkB 表达, 促进海马神经元发育, 减轻七氟烷对发育中大脑的神经毒性并改善子代的学习记忆能力。然而, 40 mg/kg 姜黄素可加速子代海马 CA1 区神经元凋亡, 推测可能存在药物过量。

关键词: 姜黄素; 七氟烷; 孕晚期; 大鼠; 神经元凋亡; 脑源性神经营养因子; 酪氨酸激酶受体 B; 树突棘; 海马 CA1 区; 神经功能障碍

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)18-6269-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.18.016

Effect of curcumin on sevoflurane-induced neurotoxicity in developing fetal rat brain

ZHANG Peijun¹, WANG Han¹, ZHANG Yanju¹, JIA Jin'e¹, LI Jingyu¹, SUN Zhe¹, LIU Meiyu², YU Zhiqiang¹

1. Department of Anesthesiology, Tianjin Central Hospital of Gynecology and Obstetrics, Tianjin 300000, China

2. Department of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Central Hospital of Gynecology and Obstetrics, Tianjin 300000, China

Abstract: Objective To establish an animal model of neurotoxicity in offspring rats exposed to sevoflurane during late pregnancy, and to explore whether curcumin can alleviate the neurotoxicity of sevoflurane in offspring rats. **Methods** A total of 32 pregnant female mice at 19 d of gestation were randomly divided into control group, model group, curcumin low- and high-dose (20, 40 mg/kg) groups. Except for the control group, all other groups of female mice were inhaled 2.5% sevoflurane for 6 h. At 21 d after birth, the offspring were ip drugs for three consecutive weeks. The neural development of each group of offspring was observed, the neuronal apoptosis and expressions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and tyrosine kinase receptor B (TrkB) proteins in hippocampal CA1 region of offspring, as well as their neural development and learning and memory abilities were evaluated. **Results** Compared with control group, model group and curcumin low-dose group, the apoptosis rate of offspring neurons in curcumin high-dose group

收稿日期: 2024-05-24

基金项目: 天津市卫生健康委员会中医、中西医结合科研项目 (2023091); 天津市卫生健康委员会面上项目 (TJWJ2022MS042)

作者简介: 张佩军 (1975—), 男, 硕士, 研究方向为麻醉药神经毒性, 孕产妇、高危重症产科麻醉。E-mail: zhangpeijun163@126.com

*通信作者: 于志强, 男, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向为全麻药物对发育中大脑的影响。E-mail: 120yuzhi@163.com

was significantly increased ($P < 0.001$). Compared with control group, the expression levels of BDNF and TrkB proteins in model group were significantly reduced ($P < 0.001$), the dendritic spine density of hippocampal CA1 neurons in offspring was significantly reduced ($P < 0.001$), the escape latency of offspring was significantly prolonged ($P < 0.001$), the time for offspring to cross the quadrant where the platform is located was significantly shortened ($P < 0.001$), and the number of times they cross the region where the platform is located was significantly reduced ($P < 0.01$). Compared with model group, the expression levels of BDNF and TrkB proteins were significantly increased in curcumin low-dose group ($P < 0.001$), the BDNF protein expression level was significantly increased in curcumin high-dose group ($P < 0.001$), the dendritic spine density of neurons was significantly increased in curcumin low-dose group ($P < 0.001$), the escape latency of offspring in each dose group of curcumin was significantly shortened ($P < 0.05, 0.001$), and the time for offspring to cross the platform quadrant was significantly prolonged in curcumin low-dose group ($P < 0.001$). Compared with curcumin low-dose group, rats in curcumin high-dose group showed a significant decrease in the expression levels of BDNF and TrkB proteins ($P < 0.001$), a significant decrease in the density of dendritic spines in neurons ($P < 0.05$), a significant reduction in the time for offspring to cross the quadrant where the platform is located ($P < 0.05$), and a significant reduction in the number of times they cross the region where the platform is located ($P < 0.05$). **Conclusion** 20 mg/kg curcumin can promote the development of hippocampal neurons, alleviate the neurotoxicity of sevoflurane in the developing brain, and improve the learning and memory abilities of offspring by increasing the expressions of BDNF and TrkB in hippocampal CA1 region. However, 40 mg/kg curcumin can accelerate neuronal apoptosis in hippocampal CA1 region of offspring, suggesting the possibility of drug overdose.

Key words: curcumin; sevoflurane; late pregnancy; rat; neuron apoptosis; brain-derived neurotrophic factor; tyrosine kinase receptor B; dendritic spines; hippocampus CA1; neurological dysfunction

当前孕期非产科的急诊手术、宫内胎儿手术及恶性肿瘤手术逐年增加^[1], 孕期实施全身麻醉的病例增多。全麻镇痛和镇静药物多为脂溶性, 迅速透过胎盘, 到达胎儿体内, 全麻药物对胎儿发育中大脑的影响程度一直是麻醉医师广泛关注的议题。吸入性全麻药物七氟烷常用于产科全麻, 大量的啮齿类动物研究表明, 孕中、晚期长时间或反复暴露于七氟烷, 可增加子代发育中大脑的炎症反应, 加速神经元凋亡, 减少神经营养物质的生成, 最终影响子代的神经发育并损害子代远期的学习记忆能力^[2-3]。因此, 研究如何缓解七氟烷对发育中大脑的神经毒性具有重要的临床意义。

研究表明, 右美托咪定可通过间接激活线粒体自噬减轻七氟烷的神经毒性^[4]; 辅酶 Q10 可通过改善线粒体和突触功能缓解七氟烷的神经毒性^[5]; 本课题组前期研究显示, 富集环境可改善七氟烷对发育中大脑的神经毒性^[6]; 但这些研究因缺乏强有力的证据支持, 未能得到广泛认可。中医药是我国的瑰宝, 姜黄素是从姜黄 *Curcuma longa* L. 根茎中提取的二苯基庚烷类化合物, 具有抗肿瘤^[7-8]、抗菌^[9]、抗氧化^[10]、抗炎^[11-12]、抗呕吐^[13]、抗纤维化^[14]等药理作用, 可透过血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB), 通过抗氧化、抑制炎症介质释放、抑制淀粉样蛋白聚集、提高脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 等神经营养物质的表达发挥神经保护作用^[15]; 但姜黄素能否减轻七

氟烷对发育中大脑的神经毒性尚未见相关研究。因此, 本研究旨在探讨姜黄素能否减轻七氟烷对发育中大脑的神经毒性。

1 材料

1.1 动物

清洁级孕 19 d (gestational day 19, G19) SD 母鼠 32 只, 体质量 250~300 g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 实验动物生产许可证号 SCXK (京) 2021-0006。所有动物均饲养于南开大学实验动物观察室, 温度 (23±2) °C, 昼夜各 12 h 明暗交替饲养。动物实验经南开大学实验动物福利伦理审查委员会批准 (批准号 2023-SYDWLL-000577)。

1.2 药品与试剂

七氟烷 (批号 20240112) 购自上海恒瑞医药有限公司; 七氟烷挥发罐购自德国 Dräger 公司; 姜黄素 (批号 263979, 质量分数为 98.16%) 购自美国 MCE 公司; 二甲基亚砜 (dimethyl sulfoxide, DMSO, 批号 3231026004)、聚乙二醇 300 (批号 0241801)、聚山梨酯 80 (批号 20225003) 购自北京索莱宝科技有限公司; ANNEXIN V-FITC/碘化丙啶 (propidium iodide, PI) 凋亡检测试剂盒 (批号 1031240604) 购自上海碧云天生物技术有限公司; 高尔基染色试剂盒 (批号 CR2401004) 购自武汉塞维尔生物科技有限公司; BDNF 抗体 (批号 1000227-39)、酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 抗体 (批

号 1013655-17) 购自英国 Abcam 公司; β -actin 抗体 (批号 54o2802)、HRP 标记的山羊抗兔 IgG 二抗 (批号 56j9958) 购自美国 Affinity 公司。

1.3 仪器

CytoFLEX 流式细胞仪 (美国 Beckman Coulter 公司); SMART 3.0 Morris 水迷宫视频跟踪系统 (西班牙 Panlab 公司); GL2415R 型 Linron 系列台式高速冷冻离心机 (苏州 Monad 生物有限公司); FA1004LC 型电子天平 (常州万泰天平仪器公司); XSP-H1600 型电子显微镜 (深圳奥斯微光学仪器有限公司); 伯乐电泳仪、蛋白全能转印 Turbo 系统快速 Tans-Biot 转膜仪 (美国 Bio-Rad 公司); 天能 Tanon 5200 系列全自动化学发光成像系统 (北京原平皓生物技术有限公司)。

2 方法

2.1 分组、造模及给药

采用随机数字表法将 G19 母鼠随机分为对照组、模型组和姜黄素低、高剂量 (20、40 mg/kg) 组, 每组 8 只。除对照组外, 其余各组母鼠吸入 2.5% 七氟烷 6 h, 实施全麻的孕鼠麻醉结束、翻正反射恢复后, 置于 50% 氧气中 20 min。所有孕鼠饲养至自然分娩。姜黄素溶解于 0.07 mL DMSO、0.28 mL 聚乙二醇 300、0.035 mL 聚山梨酯 80 和 0.315 mL 生理盐水中, 子代出生后 21 d, 各给药组子代 ip 相应剂量的药物 (0.7 mL/只), 对照组和模型组子代 ip 等体积的生理盐水, 连续注射 3 周。

2.2 Morris 水迷宫实验检测子代学习记忆能力

各组子代出生后 36~41 d 于水迷宫中进行行为学测试。前 5 d 为定位航行实验, 每天于 4 个象限各训练 1 次, 每次限时 60 s。超过 60 s 未找到平台者, 由训练者引导至平台并适应 10 s, 提前到达平台者则允许适应 2 s。以第 5 天 4 个象限成绩平均值作为定位航行实验结果; 第 6 天撤去水下平台, 进行空间探索实验, 以离平台最远象限为入水点。以逃避潜伏期 (即从入水点到找到平台所用时间, 超过 60 s 认为逃避潜伏期为 60 s)、穿越平台次数来评价子代的学习和空间记忆能力。

2.3 流式细胞术检测子代海马 CA1 区神经元细胞凋亡情况

Morris 水迷宫实验结束后, 全麻处死子代大鼠, 取双侧海马组织, 生理盐水冲洗后, 迅速放入 4 °C 预冷的 PBS 溶液中。取出组织, 放入 DMEM 高糖培养基中, 充分研磨后, 离心弃上清。加入红细胞

裂解液后充分裂解, 离心弃上清。PBS 漂洗后, 加入 1×Binding Buffer, 加入 AnnexinV-FITC, 摇匀后室温避光孵育。加入 PI, 采用流式细胞仪检测细胞凋亡情况。

2.4 Western blotting 检测子代海马 CA1 区神经元 BDNF 和 TrkB 蛋白表达

取子代大鼠海马组织, 经研磨机研磨后, 含 PMSF 的 RIPA 裂解液提取蛋白, 采用 BCA 蛋白定量试剂盒检测蛋白浓度。加入 5×Loading Buffer, 金属浴 95 °C 使蛋白变性 10 min。蛋白样品经 10%、15% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转至 PVDF 膜, 封闭后加入一抗 (1:1 000), 于 4 °C 孵育过夜; 加入二抗 (1:2 000), 孵育后进行 ECL 显色, 采用化学发光成像系统成像, 以 β -actin 为内参, 采用 Image J 软件分析条带灰度值。

2.5 高尔基染色检测子代海马 CA1 区神经元树突棘密度

取子代大鼠海马组织, 切成组织块, 超纯水冲掉表面血液, 按试剂盒说明书, 置于高尔基染色 A+B 液中室温黑暗保存 2 周, 然后换入 C 液, 浸泡 72 h, 采用切片机切成 100~200 μ m 薄片。蒸馏水冲洗切片 2 次, 每次 4 min, 置于 D 液+E 液+蒸馏水的混合液中 10 min, 然用梯度乙醇对切片进行脱水, 最后无水乙醇脱水 4 次。于 400 倍显微镜下观察海马神经元, 采用 Image J 软件测定海马神经元树突上的树突棘数量。

2.6 统计学分析

采用 Graphpad Prism 9 软件对数据进行统计学分析, 符合正态分布的资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间差异检验采用单因素方差分析, 各组间的多重比较采用 Bonferroni 检验。

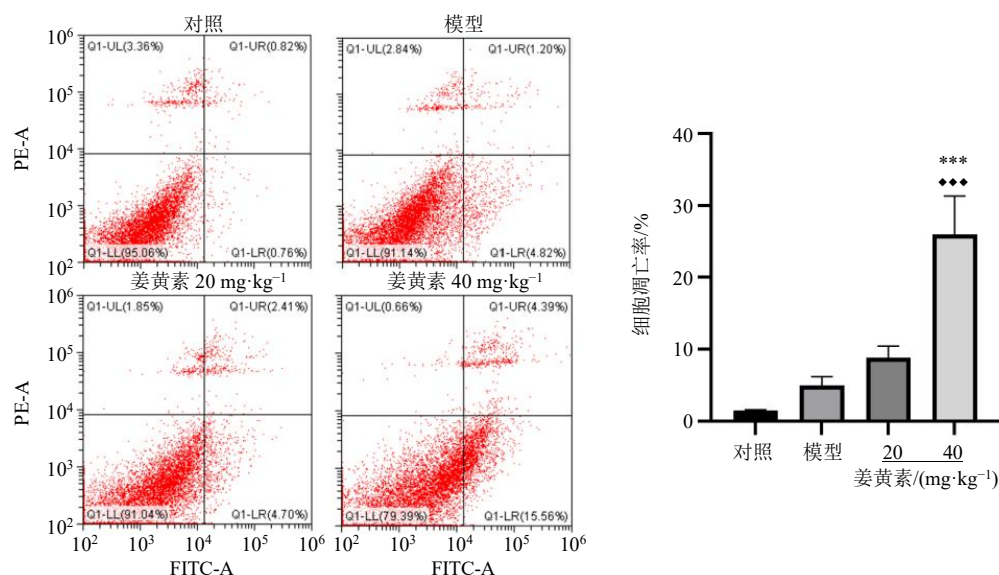
3 结果

3.1 姜黄素对七氟烷引发孕鼠子代海马 CA1 区神经元细胞凋亡的影响

如图 1 所示, 与对照组比较, 模型组和各给药组子代海马 CA1 区神经元细胞凋亡率均升高; 与模型组和姜黄素低剂量组比较, 姜黄素高剂量组神经元细胞凋亡率显著升高 ($P < 0.001$)。

3.2 姜黄素对七氟烷引发孕鼠子代海马 CA1 区神经元 BDNF 和 TrkB 蛋白表达的影响

如图 2 所示, 与对照组比较, 模型组子代海马 CA1 区神经元 BDNF 和 TrkB 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.001$); 与模型组比较, 姜黄素低剂量组



与对照组比较: ^{##} $P < 0.01$ ^{###} $P < 0.001$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{***} $P < 0.001$; 与姜黄素低剂量组比较: [♦] $P < 0.05$ ^{♦♦} $P < 0.001$, 下图同。
^{##} $P < 0.01$ ^{###} $P < 0.001$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{***} $P < 0.001$ vs model group; [♦] $P < 0.05$ ^{♦♦} $P < 0.001$ vs curcumin low-dose group, same as below figures.

图 1 姜黄素对七氟烷引发孕鼠子代海马 CA1 区神经元细胞凋亡的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 1 Effect of curcumin on apoptosis of hippocampal CA1 neurons in pregnant rats offspring induced by sevoflurane ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

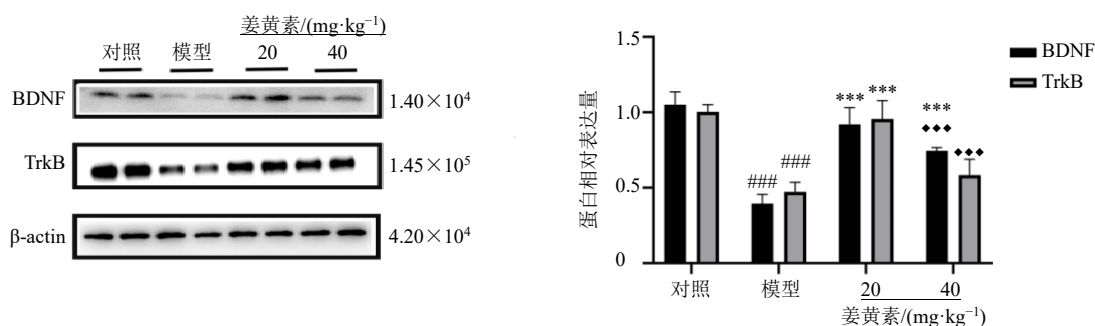


图 2 姜黄素对七氟烷引发孕鼠子代海马 CA1 区神经元 BDNF 和 TrkB 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 2 Effect of curcumin on BDNF and TrkB protein expressions in hippocampal CA1 neurons of pregnant rats offspring induced by sevoflurane ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

BDNF 和 TrkB 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.001$), 姜黄素高剂量组 BDNF 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.001$); 与姜黄素低剂量组比较, 姜黄素高剂量组 BDNF 和 TrkB 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.001$)。

3.3 姜黄素对七氟烷引发孕鼠子代海马 CA1 区神经元树突棘密度的影响

如图 3 所示, 与对照组比较, 模型组子代海马 CA1 区神经元树突棘密度显著降低 ($P < 0.001$); 与模型组比较, 姜黄素低剂量组神经元树突棘密度显著升高 ($P < 0.001$); 与姜黄素低剂量组比较, 姜黄素高剂量组神经元树突棘密度显著降低 ($P < 0.05$)。

3.4 姜黄素对七氟烷引发孕鼠子代学习记忆能力的影响

如图 4 所示, 在子代定位航行实验中, 与对照组比较, 第 5 天模型组子代逃避潜伏期显著延长 ($P < 0.001$); 与模型组比较, 姜黄素各剂量组子代逃避潜伏期显著缩短 ($P < 0.05$ 、 0.001)。

如图 5 所示, 在空间探索实验中, 与对照组比较, 模型组子代穿越平台所在象限时间显著缩短 ($P < 0.001$), 穿越平台所在区域次数显著减少 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 姜黄素低剂量组子代穿越平台所在象限时间显著延长 ($P < 0.001$); 与姜黄素低

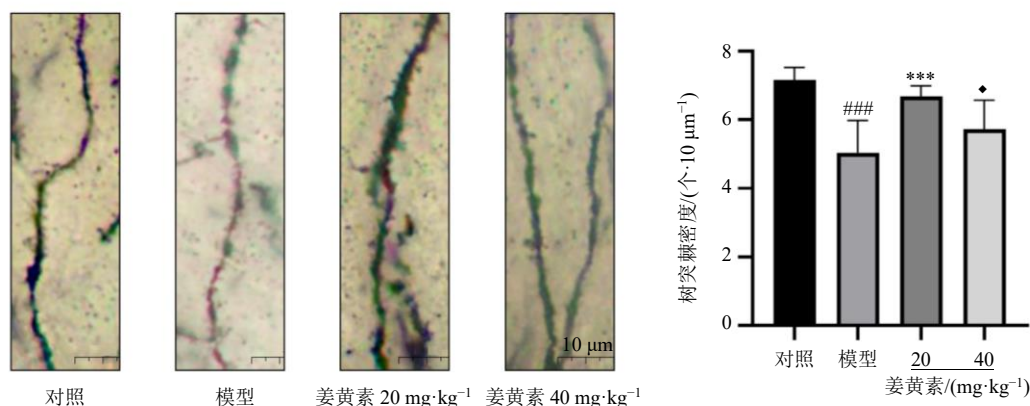


图 3 姜黄素对七氟烷引发孕鼠子代海马 CA1 区神经元树突棘密度的影响 ($\times 400$, $\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Fig. 3 Effect of curcumin on spine density of hippocampal CA1 neurons in pregnant rats offspring induced by sevoflurane ($\times 400$, $\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

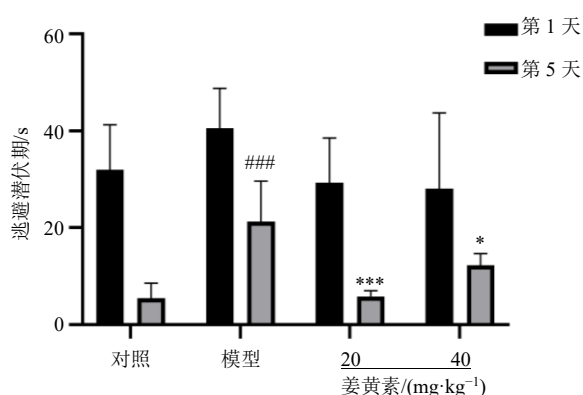


图 4 姜黄素对七氟烷引发孕鼠子代逃避潜伏期的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Fig. 4 Effect of curcumin on escape latency of pregnant rats offspring induced by sevoflurane ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

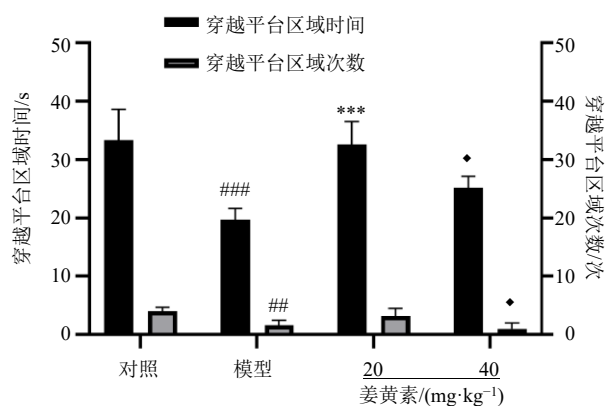


图 5 姜黄素对七氟烷引发孕鼠子代穿越平台的时间和次数的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Fig. 5 Effect of curcumin on time and frequency of cross platform in pregnant rats offspring induced by sevoflurane ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

剂量组比较, 姜黄素高剂量组子代穿越平台所在象限时间显著缩短 ($P < 0.05$), 穿越平台所在区域次数显著减少 ($P < 0.05$)。

4 讨论

2016 年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 基于大量的动物实验结果指出, 人类孕晚期重复或长时间 (超过 3 h) 暴露于常用全麻药物, 存在对胎儿发育中大脑产生神经毒性的风险^[16]。因此, 积极寻找预防、减轻或治疗全麻药物神经毒性的方法, 是麻醉学领域急需解决的重要议题。

BDNF 属于神经营养素家族, 是一种脑内合成的促进神经生长发育的碱性蛋白质, 在神经元活动、突触可塑性、学习和记忆形成等方面发挥重要的作用^[17]。突触长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 反映了突触的可塑性, 是学习和记忆形成的生理学基础, BDNF 与 TrkB 结合后参与了 LTP 的诱导, 有助于 LTP 的维持^[18]; BDNF 与 TrkB 结合后可以正性调节突触前神经递质的释放概率, 增加突触可塑性, 正性调节认知功能^[19]。七氟烷是目前产科常用的吸入性全麻药, 动物实验发现孕期发育中大脑暴露于吸入性全麻药物引起的 BDNF、TrkB 蛋白异常表达, 可能是吸入性全麻药物产生神经毒性的主要原因之一^[20-21]。

姜黄素作为一种天然的多酚化合物, 可增强抗氧化酶的活性, 减少炎症介质的释放^[22]; 可通过增加环磷腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 反应元件结合蛋白 (response element binding protein, CREB) 表达, 激活 BDNF/CREB 信号通

路发挥神经保护作用,缓解酗酒引起的神经退行性变^[23];可通过增加神经营养物质如神经元素 2 (neurogenin 2, Ngn2)、配对盒基因 6 (paired box gene 6, Pax6)、神经源性分化 D1 (neurogenic differentiation 1, NeuroD1) 和 Wnt/ β -catenin 信号通路的表达促进海马神经发生,从而改善急性脑缺血小鼠的认知功能障碍^[24]。因此,本研究观察姜黄素能否缓解七氟烷对发育中大脑的神经毒性。

本研究与课题组前期研究一致,验证了孕晚期母体长时间暴露于七氟烷对子代大脑的神经毒性^[25-26]。同时,本研究发现子代大鼠给予 20 mg/kg 姜黄素治疗后,子代大鼠海马 CA1 区 BDNF、TrkB 蛋白表达增加,神经元树突棘密度增加;在水迷宫中的逃避潜伏期缩短、穿越平台次数增加;提示姜黄素可能通过增加 BDNF、TrkB 表达,改善了子代海马的神经元发育、学习能力和空间记忆能力,减轻了七氟烷对发育中大脑产生的神经毒性。姜黄素缓解发育中大脑神经毒性的作用机制可能为 BDNF 与 TrkB 结合后激活细胞内酪氨酸激酶活性,导致 TrkB 磷酸化,从而通过激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酶 C- γ (phospholipase C- γ , PLC- γ) 和磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 等信号通路,引发脑 cAMP-CREB 的 Ser133 位点磷酸化,激活 CREB,有利于神经元存活、分化和发育,促进树突棘形成,为突触形成和突触信息传递效率的提高提供结构基础^[27]。

既往姜黄素用于幼鼠的研究较少,本研究中姜黄素 ip 的给药剂量主要参考了成年大鼠的相关文献^[28],其参考剂量范围为 10~200 mg/kg,在该范围内的啮齿类动物模型实验中尚未见有姜黄素神经毒性的相关研究。然而,本研究中随着姜黄素剂量的提高,姜黄素高剂量组的治疗效果并未随之增加,反而出现了下降:与姜黄素低剂量组相比,姜黄素高剂量组子代海马 CA1 区神经元细胞凋亡率增加,BDNF、TrkB 表达降低,树突棘密度、穿越平台时间和次数减少。推测姜黄素高剂量组治疗效果下降、幼鼠神经元细胞凋亡率增加的原因可能是姜黄素药物剂量过大导致。在离体细胞实验中,姜黄素在 0~40 μ mol/L 可激活非受体酪氨酸激酶 (cellular-Abelson gene, C-Abl) /c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路,呈剂量相关性地上调 DNA 损伤基因 45 α (growth arrest and DNA

damage 45 α , GADD45 α) 表达,促进神经胶质细胞对姜黄素的敏感性,增加 DNA 损伤和神经胶质细胞凋亡^[29];但随着姜黄素剂量的增加是否加速神经元凋亡,目前尚无相关报道。因此,随着姜黄素剂量增大,姜黄素高剂量组治疗效果下降的原因仍需在后续研究中证实。

综上,本研究发现孕晚期母鼠暴露于七氟烷对子代发育中大脑产生的神经毒性,可通过子鼠 ip 20 mg/kg 姜黄素予以缓解,其机制可能为姜黄素通过上调子代海马 CA1 区 BDNF 和 TrkB 表达,促进子代海马神经元发育,改善子代的学习、记忆能力。然而,40 mg/kg 姜黄素存在药物过量的可能,其安全有效剂量仍需进一步核实。本研究创新性地姜黄素用于缓解七氟烷对发育中大脑的神经毒性,对于该用法相关案例或研究报道甚少。但本研究未对姜黄素可能发挥作用的 BDNF/CREB 等信号通路进行验证,本课题组将在后续研究中进行探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Arkenbosch J H C, van Ruler O, de Vries A C. Non-obstetric surgery in pregnancy (including bowel surgery and gallbladder surgery) [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2020, 44/45: 101669.
- [2] Cui F H, Li J, Li K Z, *et al.* Effects of sevoflurane exposure during different stages of pregnancy on the brain development of rat offspring [J]. *J Anesth*, 2021, 35(5): 654-662.
- [3] Wang C, Jiang Q, Zhao P. Sevoflurane exposure during the second trimester induces neurotoxicity in offspring rats by hyperactivation of PARP-1 [J]. *Psychopharmacology*, 2022, 239(9): 3031-3045.
- [4] 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 Inflamm*, 2020, 2020: 5458061.
- [5] Xu G, Lu H, Dong Y, *et al.* Coenzyme Q10 reduces sevoflurane-induced cognitive deficiency in young mice [J]. *Br J Anaesth*, 2017, 119(3): 481-491.
- [6] Yu Z Q, Wang J B, Wang H Y, *et al.* Effects of sevoflurane exposure during late pregnancy on brain development and beneficial effects of enriched environment on offspring cognition [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(8): 1339-1352.
- [7] 刘婷, 高飞云, 张转红, 等. 姜黄素抗结肠癌作用机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(24): 7933-7940.

- [8] 张惜琴, 范媛媛, 梁靓靓, 等. 姜黄素纳米制剂抗消化系统肿瘤的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(7): 1440-1445.
- [9] 檀利军, 胡钰梅, 陈博文, 等. 姜黄素介导的光动力技术对副溶血性弧菌与腐败希瓦氏菌的杀灭效果 [J]. 食品科学, 2023, 43(3): 83-91.
- [10] 芦笛, 惠旭东, 赵琳, 等. 姜黄素激活 Nrf2/ARE 信号通路对产后抑郁症大鼠氧化应激损伤的影响 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2023(3): 508-512.
- [11] 汪新婵, 董伟, 徐希强, 等. 姜黄素对慢性炎症性疾病抗炎作用研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32(10): 1028-1036.
- [12] 李宏龙, 王明明, 金子恒, 等. 基于斑马鱼模型的水溶性姜黄素制剂抗血栓和抗炎活性研究 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(10): 2172-2178.
- [13] 徐珞, 孙向荣, 郭菲菲, 等. 用于缓解呕吐及抑癌的药物组合物及其制备方法和应用: 中国, CN 106377748 A [P]. 2017-02-08.
- [14] 陈欠欠, 朱凤阁, 陈香美. 姜黄素治疗肾间质纤维化分子机制研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(3): 966-975.
- [15] Tiekou Lorinczova H, Fitzsimons O, Mursaleen L, *et al.* Co-administration of iron and a bioavailable curcumin supplement increases serum BDNF levels in healthy adults [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(8): 645.
- [16] Olutoye O A, Baker B W, Belfort M A, *et al.* Food and Drug Administration warning on anesthesia and brain development: Implications for obstetric and fetal surgery [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218(1): 98-102.
- [17] Tang X L, Zhao Y L, Zhou Z Q, *et al.* Resveratrol mitigates sevoflurane-induced neurotoxicity by the SIRT1-dependent regulation of BDNF expression in developing mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9018624.
- [18] Leal G, Bramham C R, Duarte C B. BDNF and hippocampal synaptic plasticity [J]. *Vitam Horm*, 2017, 104: 153-195.
- [19] Lin P Y, Kavalali E T, Monteggia L M. Genetic dissection of presynaptic and postsynaptic BDNF-TrkB signaling in synaptic efficacy of CA3-CA1 synapses [J]. *Cell Rep*, 2018, 24(6): 1550-1561.
- [20] Zheng Y, Fan W D, Zhang X Q, *et al.* Gestational stress induces depressive-like and anxiety-like phenotypes through epigenetic regulation of BDNF expression in offspring hippocampus [J]. *Epigenetics*, 2016, 11(2): 150-162.
- [21] Dong Y L, Liang F, Huang L N, *et al.* The anesthetic sevoflurane induces tau trafficking from neurons to microglia [J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 560.
- [22] Bakhshi M, Mahboubi A, Jaafari M R, *et al.* Comparative efficacy of 1% curcumin nanomicelle gel and 2% curcumin gel for treatment of recurrent aphthous stomatitis: A double-blind randomized clinical trial [J]. *J Evid Based Dent Pract*, 2022, 22(2): 101708.
- [23] Motaghinejad M, Motevalian M, Fatima S, *et al.* Curcumin confers neuroprotection against alcohol-induced hippocampal neurodegeneration via CREB-BDNF pathway in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 87: 721-740.
- [24] Yang X M, Song D, Chen L L, *et al.* Curcumin promotes neurogenesis of hippocampal dentate gyrus via Wnt/ β -catenin signal pathway following cerebral ischemia in mice [J]. *Brain Res*, 2021, 1751: 147197.
- [25] Chai D D, Cheng Y Y, Jiang H. Fundamentals of fetal toxicity relevant to sevoflurane exposures during pregnancy [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2019, 72: 31-35.
- [26] Zheng H, Dong Y L, Xu Z P, *et al.* Sevoflurane anesthesia in pregnant mice induces neurotoxicity in fetal and offspring mice [J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(3): 516-526.
- [27] Chen Z P, Wang S H, Meng Z Q, *et al.* Tau protein plays a role in the mechanism of cognitive disorders induced by anesthetic drugs [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1145318.
- [28] Baghbaderani S, Hashemi M, Ebrahimi-Ghiri M, *et al.* Curcumin prevents cognitive deficits in the bile duct ligated rats [J]. *Psychopharmacology*, 2020, 237(12): 3529-3537.
- [29] Naick H, Jin S Q, Baskaran R. GADD45 α modulates curcumin sensitivity through c-Abl- and JNK-dependent signaling pathways in a mismatch repair-dependent manner [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 414(1/2): 13-22.

[责任编辑 李亚楠]