

论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.23.008

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210630.1538.016.html\(2021-06-30\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210630.1538.016.html(2021-06-30))

七氟醚麻醉对胃癌大鼠认知功能的影响及机制研究*

程亮亮,田毅[△],黄运伯,魏晓

(中南大学湘雅医学院附属海口医院麻醉科,海口 570208)

[摘要] **目的** 探讨七氟醚麻醉对胃癌大鼠认知功能的影响,并分析其可能作用机制。**方法** 选取 50 只健康雄性 SD 大鼠,根据随机数字表法分为 A、B、C、D、E 5 组,每组 10 只。除 A 组外,其余 4 组均采用肌氨酸乙酯亚硝胺、亚硝酸钠致癌剂灌服法制备胃癌大鼠模型,建模成功大鼠纳入实验。A 组给予丙泊酚麻醉 2 h;B 组在丙泊酚麻醉同时行腹部探查术;C、D、E 组分别在 1%、2%、3% 七氟醚吸入麻醉同时行腹部探查术。Morris 水迷宫实验评估各组大鼠学习、记忆能力,酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组大鼠海马组织超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛、淀粉样前体蛋白(APP);Western blot 法检测各组大鼠海马组织胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9(caspase-9)表达水平。**结果** 与水迷宫测试定位航行试验第 1 天比较,第 4 天时 5 组大鼠逃避潜伏期、目标象限游泳距离均明显缩短($P < 0.05$);A、B、C、D、E 组大鼠组间逃避潜伏期、目标象限游泳距离呈逐渐延长趋势($P < 0.05$),穿越平台次数呈逐渐减少趋势($P < 0.05$)。A、B、C、D、E 组大鼠组间 SOD 水平呈逐渐下降趋势($P < 0.05$),丙二醛、APP 水平及 GFAP、TNF- α 、caspase-9 相对表达水平呈逐渐增高趋势($P < 0.05$)。**结论** 七氟醚麻醉可能经诱导应激反应、炎症反应及促进细胞凋亡,并参与胃癌大鼠认知功能障碍发生发展过程。

[关键词] 胃癌;七氟醚;应激反应;认知功能障碍;大鼠**[中图分类号]** R332**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)23-3994-05

Study on effect and mechanism of sevoflurane anesthesia on cognitive function in rats with gastric cancer*

CHENG Liangliang, TIAN Yi[△], HUANG Yunbo, WEI Xiao

(Department of Anesthesiology, Affiliated Haikou Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Haikou, Hainan 570208 China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of sevoflurane anesthesia on the cognitive function of rats with gastric cancer, and to analyze its possible action mechanism. **Methods** Fifty healthy male SD rats were selected and randomly divided into the group A, B, C, D and E according to the random number table method, 10 cases in each group. Except the group A, the other 4 groups were prepared the gastric cancer rat models by oral administration of sarcosine ethyl chloride and sodium nitrite carcinogen. The successful modeling rats were included in the experiment. The group A was given propofol anesthesia for 2, the group B simultaneously conducted propofol anesthesia and abdominal exploration; the group C, D and E conducted 1%, 2% and 3% sevoflurane inhalation anesthesia respectively, and at the same time conducted the abdominal exploration. The learning and memory abilities were evaluated by the Morris water maze experiment. The levels of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde, amyloid precursor protein (APP) in the hippocampus tissue were detected by the enzyme-linked immunosorbent test (ELISA). The expressions of glial fibrillary acidic protein (GFAP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and cystein-aspartate protease 9 (caspase-9) were detected by Western blot. **Results** Compared with the water maze test on 1 d of the navigation test, the latency and the swimming distance of the target quadrant on 4 d in 5 groups were significantly shortened ($P < 0.05$), the escape latency, target quadrant swimming distance in the rats of the A, B, C, D and E groups showed a gradual extension trend ($P < 0.05$), and the number of crossing platforms showed a gradual decrease trend ($P < 0.05$). The SOD level in the rats of the group A, B, C, D and E showed a gradual

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81660195);海南省卫生健康行业科研项目(20A200157)。 作者简介:程亮亮(1983—),主治医师,本科,主要从事心血管系统麻醉方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:13876826960@126.com。

decrease trend ($P < 0.05$), and the levels of malondialdehyde and APP, and the relative expression amounts of GFAP, TNF- α and caspase-9 showed a gradual increase trend ($P < 0.05$). **Conclusion** Sevoflurane anesthesia may induce the stress response, inflammatory response and promoting cell apoptosis, and participates in the occurrence and development process of cognitive dysfunction in rats with gastric cancer.

[Key words] gastric cancer; sevoflurane; stress response; cognitive dysfunction; rats

现阶段,胃癌已逐渐成为严重威胁人们生命健康的重要疾病之一。中国胃癌患病率占全球胃癌发病的 42.6%,病死率占 45.0%,为癌症防治重点^[1]。胃癌根治性手术仍为胃癌治疗首选方法,可为下一步综合治疗提供依据和时间^[2]。但多数胃癌患者易出现术后认知功能障碍(POCD),临床表现包括注意力减退、记忆力减退、社交能力下降等,多发于术后 48 h 内,部分患者症状可持续 7 d 至数月。POCD 一直是影响胃癌患者术后康复效果的关键,且临床尚无防治 POCD 发生的特别有效的措施。近年来,吸入型麻醉药物在 POCD 发生中的作用,逐渐引起较多学者关注,其中七氟醚备受关注,主要是因其虽具有起效快、麻醉效果强、可减少围术期血流动力学波动等特点,但对术后认知功能影响尚不明确。NELLORE 等^[3]认为,七氟醚可引发生理应激反应,影响认知功能,但这一影响是暂时性的。李繁等^[4]经动物实验发现,七氟醚可能通过诱导中枢神经系统炎性反应、氧化应激反应等,引发大鼠认知损伤。另外,神经细胞凋亡可受氧化应激反应、炎性反应影响,进而诱导神经细胞功能退化,引发 POCD^[5]。但目前临床就七氟醚吸入麻醉是否参与胃癌患者 POCD 发生发展过程尚无明确定论。因此,本研究创建胃癌大鼠模型,重点分析七氟醚麻醉对 POCD 的影响,以探寻有效的麻醉方法。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

选取 50 只健康雄性 SD 大鼠[湖南省实验动物中心,许可证号:SCXK(湘)2016-0001],体重 250~300 g,8 周龄,在 22~25 °C、清洁环境中适应性喂养 3 d,每日光照及黑暗时间各 12 h。动物处置符合《关于善待实验动物的指导性意见》^[6]。本实验已通过该院伦理委员会审核。

1.1.2 仪器与试剂

SSC600 沉降离心机(张家港市远华机械制造有限公司),JP-420 电热恒温干燥箱(武汉市武昌实验仪器厂),-80 °C 冰箱(美国 Thermo scientific 公司),4 °C 冰箱(德国西门子股份公司),ZH00 65 型 Morris 水迷宫系统(成都泰盟软件有限公司),GDS800 凝胶图像分析软件(美国 UVP 公司),七氟醚(批号:20000102,日本 Mukhi 公司),二氨基联苯胺(DAB)液(美国 Sigma 公司),羊抗兔 IgG 抗体(美国 Santa

Cruz 公司),戊巴比妥钠(美国 Epitomics 公司),肌氨酸酯亚硝酸胺(NSEE)、亚硝酸钠致癌剂(美国 Sigma 公司),二喹啉甲酸(BCA)蛋白定量试剂盒(美国 Thermo 公司),超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛、淀粉样前体蛋白(APP)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海沪尚生物科技有限公司),兔抗大鼠胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、半胱氨酸天冬氨酸酶-9(caspase-9)单抗(北京中杉金桥生物技术有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物模型建立及分组

50 只大鼠按照体重分组法分为 A、B、C、D、E 5 组,每组 10 只。除 A 组外,其余 4 组参照文献^[7]采用 NSEE(2.00 g/kg)和亚硝酸钠(0.30 g/kg)混合灌胃,建立胃癌大鼠模型,每天 1 次,持续 3 个月。各试验结束后,行病理组织学鉴定,经手术取胃小弯体-窦交界处胃黏膜,光镜下检查,观察存在胃黏膜肠上皮化生病变,即为建模成功。40 只大鼠建模成功 33 只(82.50%),剔除未建模成功大鼠后,B、C、D、E 组分别有 8、8、9、8 只大鼠纳入研究。A 组以等量生理盐水灌胃,持续 3 个月,10 只大鼠均纳入研究。

1.2.2 手术及麻醉

建模成功后 2 周。A 组给予生理盐水腹腔注射;B 组以 100 mg/kg 丙泊酚腹腔注射麻醉诱导,C、D、E 组分别以 1%、2%、3%七氟醚吸入麻醉诱导,均行腹部探查术,手术时间为 2 h,术中常规吸氧,术后给予头孢曲松钠腹腔注射预防感染。七氟醚吸入载体为纯氧,吸氧流量为 2 L/min。

1.2.3 Morris 水迷宫测试

术后第 7 天开始,各组大鼠均行水迷宫测试。每天晚 21:00 开始,持续 5 d。第 1~4 天实施定位航行实验,第 5 天实施空间探索实验,维持水温(24 \pm 2)°C。(1)定位航行实验:大鼠面朝池壁推入水中,头保持同侧,观察并记录其寻找平台时间,计算逃避潜伏期(入水至找到隐藏在水面下平台的时间)、目标象限游泳距离(大鼠在目标象限内的游泳距离),以评估认知功能中学习能力。针对超过 2 min 未找到平台者,逃避潜伏期按照 2 min 计算。(2)空间探索实验:完成定位航行实验 24 h 后,保持参数不变,平台撤去。入水点为第 1 象限,大鼠推入水内,观察并记录其 2 min 内运动轨迹、穿越平台次数,以评估认知功能中记忆能力。

1.2.4 海马组织标本采集

水迷宫测试完成后,各组大鼠以 40 mg/kg 注射 6%戊巴比妥钠麻醉,断头处死。冰袋上覆盖无菌锡箔纸,快速分离大鼠海马组织,液氮冷冻存 24 h 后,置于 -80 °C 冰箱内冷冻保存。

1.2.5 ELISA 检测海马内 SOD、丙二醛、APP 水平

海马组织按照 2.50 mL/g 脑质量,加入相当体积生理盐水,匀浆器研磨,超声波粉碎制备匀浆。4 °C 条件下,12 000 r/min,离心 10 min,离心半径 8 cm,取上清液。严格按照试剂盒使用说明书检测 SOD、丙二醛、APP。标准品、稀释样品置于反应孔,封板胶纸密封,轻轻摇晃,置于 37 °C 孵育箱,持续孵育 60 min。洗涤各孔,干燥,重复 5 次。滴入 AB 显色液,避光,置于 37 °C 孵育箱,观察 10 min 显色完成后,加入终止液,反应 5 min。10 min 内观察并读取吸光度(A)值。以 A 值为纵坐标,以标准液浓度为横坐标,创建浓度标准曲线,按照 A 值获得样品浓度。

1.2.6 Western blot 法检测海马组织 GFAP、TNF- α 、caspase-9 表达

海马组织按照 1 : 10 g/L 比例加入蛋白提取试剂,匀浆器研磨,超声波粉碎制备匀浆。4 °C 条件下,离心半径 10 cm,12 500 r/min,离心 15 min,取上清液。采用 BCA 法进行蛋白定量,按照目的蛋白相对分子量实施十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳

(SDS-PAGE),蛋白质转膜。封闭溶液为 5%脱脂牛奶,37 °C 条件下,轻摇 2 h,分别加入 GFAP、TNF- α 、caspase-9 进行杂交反应。4 °C,轻摇,过夜。磷酸盐缓冲液(PBS)洗膜,每次 5 min,共 3 次。滴加羊抗兔 IgG 抗体,进行杂交反应。37 °C 条件下孵育,共 1.50 h。PBS 洗膜,每次 5 min,共 3 次。发光剂显影,X 射线胶片曝光,GDS800 凝胶图像分析系统行半定量分析。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件处理数据,连续变量进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两样本比较采用 LSD-*t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠水迷宫测试结果比较

定位航行实验第 1 天时,5 组大鼠组间逃避潜伏期、目标象限游泳距离比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。定位航行实验第 4 天时,各组间逃避潜伏期、目标象限游泳距离比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);5 组大鼠逃避潜伏期、目标象限游泳距离均短于第 1 天($P < 0.05$);A、B、C、D、E 组大鼠组间逃避潜伏期、目标象限游泳距离逐渐延长($P < 0.05$)。空间探索实验中,A、B、C、D、E 组大鼠组间穿越平台次数逐渐减少($P < 0.05$),见表 1。

表 1 各组大鼠水迷宫测试结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	逃避潜伏期(s)		目标象限游泳距离(m)		穿越平台次数(次)
		第 1 天	第 4 天	第 1 天	第 4 天	
A 组	10	60.55 ± 8.85	7.02 ± 1.69 ^a	14.05 ± 2.66	1.05 ± 0.15 ^a	5.82 ± 0.54
B 组	8	60.48 ± 7.84	10.05 ± 1.74 ^{ab}	14.12 ± 2.64	2.11 ± 0.85 ^{ab}	4.72 ± 0.75 ^b
C 组	8	60.54 ± 7.81	20.08 ± 6.04 ^{abc}	14.25 ± 2.54	3.97 ± 0.78 ^{abc}	3.01 ± 0.89 ^{bc}
D 组	9	60.15 ± 8.79	37.54 ± 9.24 ^{abcd}	14.84 ± 2.68	6.08 ± 1.22 ^{abcd}	1.87 ± 0.52 ^{bcd}
E 组	8	60.65 ± 7.84	53.85 ± 9.52 ^{abcde}	14.72 ± 3.42	8.22 ± 1.12 ^{abcde}	1.12 ± 0.48 ^{bcde}

^a: $P < 0.05$,与本组第 1 天比较;^b: $P < 0.05$,与 A 组比较;^c: $P < 0.05$,与 B 组比较;^d: $P < 0.05$,与 C 组比较;^e: $P < 0.05$,与 D 组比较。

2.2 各组大鼠海马内 SOD、丙二醛、APP 水平比较

A、B、C、D、E 组大鼠组间 SOD 水平呈逐渐下降趋势,丙二醛、APP 水平呈逐渐增高趋势,各组大鼠组间 SOD、丙二醛、APP 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 各组大鼠海马内 GFAP、TNF- α 表达水平比较

Western blot 法检测结果显示,A、B、C、D、E 组大鼠组间 GFAP、TNF- α 相对表达水平呈逐渐增高趋势,各组大鼠组间 GFAP、TNF- α 相对表达水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。

2.4 各组大鼠海马组织 caspase-9 表达水平比较

Western blot 法检测结果显示,A、B、C、D、E 组

大鼠组间 caspase-9 相对表达水平逐渐增高,各组间 caspase-9 相对表达水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见图 2。

表 2 各组大鼠海马内 SOD、丙二醛、APP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SOD(U/mg)	丙二醛(nmol/mg)	APP(ng/L)
A 组	10	139.35 ± 10.95	3.65 ± 0.52	4.36 ± 1.05
B 组	8	120.23 ± 10.14 ^a	4.62 ± 0.54 ^a	6.56 ± 1.12 ^a
C 组	8	99.94 ± 10.05 ^{ab}	5.46 ± 0.34 ^{ab}	8.64 ± 1.14 ^{ab}
D 组	9	81.21 ± 13.62 ^{abc}	6.89 ± 0.75 ^{abc}	11.75 ± 2.16 ^{abc}
E 组	8	62.58 ± 9.24 ^{abcd}	12.58 ± 2.06 ^{abcd}	15.85 ± 2.54 ^{abcd}

^a: $P < 0.05$,与 A 组比较;^b: $P < 0.05$,与 B 组比较;^c: $P < 0.05$,与 C 组比较;^d: $P < 0.05$,与 D 组比较。

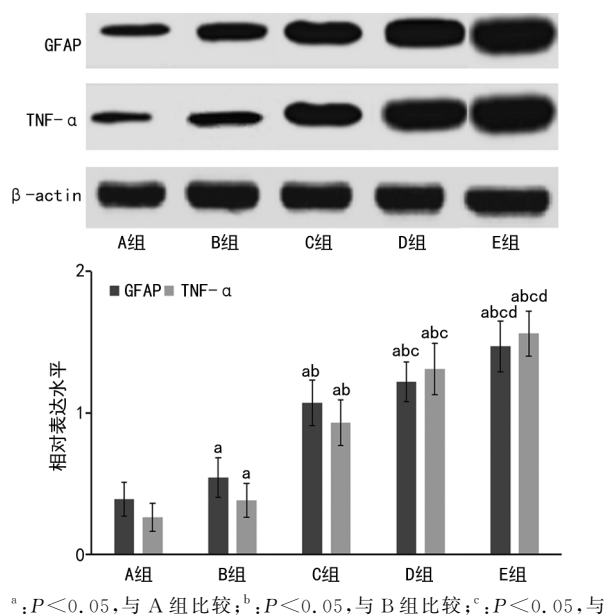


图 1 各组大鼠海马组织 GFAP、TNF- α 表达水平比较

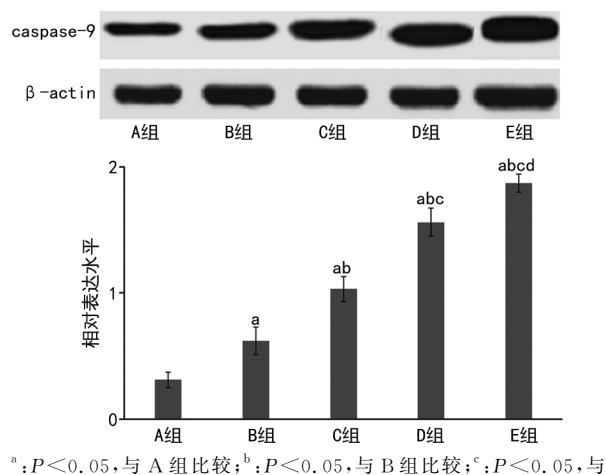


图 2 各组大鼠海马组织 caspase-9 的表达水平比较

3 讨论

POCD 在重大手术患者中较常见,与高龄、手术时间长、炎症反应、高血压、心理因素等有关^[8-10]。胃癌患者出现 POCD,可引发记忆力受损、认知功能低等,严重影响术后生存质量。近年来,随着对 POCD 研究的不断深入,认为麻醉药物选择可能是影响 POCD 发生的重要因素。七氟醚在多种疾病全身麻醉诱导及麻醉维持中发挥重要作用,具有麻醉作用强、起效快、对气道刺激小等特点。但目前临床就胃癌大鼠中七氟醚麻醉对认知功能影响分析仍较少,尚未达成一致意见。有研究认为,1.3%七氟醚预处理对局灶性脑缺血大鼠具有脑保护作用^[11]。但也有研究提出,七氟醚吸入麻醉是引发大鼠认知功能损伤的一个重要因素^[12]。因此,进一步分析七氟醚对认知功能影响,明确其与 POCD 发生的关系,以指导临床合理应用,具有重要意义。

本研究结果显示,水迷宫测试中定位航行实验第 4 天时,各组大鼠逃避潜伏期、目标象限游泳距离均较第 1 天时减少,这提示随着水迷宫训练时间延长,可提升大鼠学习、记忆能力。杨宁等^[13]研究中提出,丙泊酚连续麻醉,可经由对海马区自噬进行抑制,引发老年大鼠空间学习记忆能力损伤。本研究中,B 组第 4 天时逃避潜伏期、目标象限游泳距离上较 A 组稍增加,穿越平台次数较 A 组稍减少,与前述结果相符。ZHAO 等^[14]认为七氟醚麻醉会给发育中大鼠学习、记忆能力造成影响。本研究结果显示,各组第 4 天时逃避潜伏期、目标象限游泳距离明显延长,穿越平台次数明显减少,且 C、D、E 组逃避潜伏期、目标象限游泳距离随吸入七氟醚浓度提升而变化,这也说明七氟醚麻醉可能会给大鼠认知学习能力造成一定影响,且随吸入浓度增加,影响越明显。

炎症应激反应在 POCD 中发挥重要作用。SOD 能对生物体新陈代谢过程中形成的有害物质进行清除,且在清除氧自由基中作用明显。丙二醛是反映机体脂质过氧化、细胞损伤程度的重要指标,可参与脂质过氧化发生、发展。APP 是一种常见急性反应蛋白,易被分解产生 β -淀粉样蛋白,激活星形胶质细胞,引发氧化应激、炎症反应,是 POCD 重要病理学过程^[15-16]。本研究中,C、D、E 组丙二醛、APP 水平较 A、B 组升高,SOD 水平降低,说明七氟醚麻醉可引发应激反应,且随七氟醚吸入浓度增加,应激反应越明显,可能与七氟醚提升 APP 表达引发氧化应激反应有关。

本研究还发现,各组大鼠海马组织 GFAP、TNF- α 表达水平也存在差异,与 A、B 组比较,C、D、E 组的 GFAP、TNF- α 表达升高,说明七氟醚麻醉还可诱导炎症反应,且作用呈浓度依赖性。有研究发现,七氟烷有细胞毒性作用,可引发细胞凋亡或损伤,产生 POCD^[17]。炎症反应与细胞凋亡之间有密切关系,细胞凋亡参与组织内炎症细胞数量调节,而炎症细胞浸润可诱导细胞凋亡^[18]。caspase 家族蛋白酶可调控细胞凋亡,其中 caspase-9 为细胞凋亡起始因子,可在其他蛋白影响下出现自我活化现象,且可激活下游 caspase-3,促进细胞凋亡^[19-20]。本研究中,C、D、E 组 caspase-9 表达较 A、B 组高,七氟醚在诱发炎症应激反应同时,也增加了 caspase-9 表达,且作用呈浓度依赖性,提示七氟醚可能经由诱导炎症应激反应,改变 caspase-9 表达,促进细胞凋亡,引发 POCD;且随七氟醚吸入浓度增加,对认知功能影响越明显。本研究结果显示,虽然七氟醚麻醉可影响胃癌大鼠认知功能,但 1%七氟醚麻醉对学习、记忆能力及细胞凋亡的影响较 2%、3%七氟醚浓度小,故临床可按照胃癌患者实际情况合理应用。

综上所述,七氟醚麻醉可能通过诱导应激反应、炎症反应及促进细胞凋亡,参与胃癌大鼠 POCD 发

生、发展过程,且吸入浓度越高对 POCD 影响越明显,故临床可在保证麻醉效果同时,选择较小剂量应用。本研究局限在于经动物复制的疾病模型与人体自然条件下出现的疾病可能存在一定差异,无法完全等同,故仅可为七氟醚麻醉在胃癌患者中应用研究提供理论参考。

参考文献

- [1] 左婷婷,郑荣寿,曾红梅,等. 中国胃癌流行病学现状[J]. 中国肿瘤临床,2017,44(1):52-58.
- [2] ROBERT S, MA GORZATA S, JERZY M, et al. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10(4):239-248.
- [3] NELLORE S S, KARNIK H, SHRIVASTAVA T. A comparative evaluation of effects of desflurane and sevoflurane anesthesia on emergence characteristics and early postoperative cognitive function after neurosurgical procedures[J]. *Nervenheilkunde*, 2018, 5(1):102-108.
- [4] 李繁,黎仕煊,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.
- [5] ZHENG J, MIN S, HU B, et al. Nrdp1 is involved in hippocampus apoptosis in cardiopulmonary bypass-induced cognitive dysfunction via the regulation of ErbB3 protein levels[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(4):1747-1757.
- [6] 科学技术部. 国科发财字[2006]398号. 关于善待实验动物的指导性意见[S]. 北京:科学技术部,2006.
- [7] 赵益,张启云,刘燕,等. 铁皮石斛提取物调节内源性代谢产物 S1P 及相关基因预防胃癌的机制研究[J]. 中华中医药杂志,2017,32(5):1910-1914.
- [8] FEINKOHL I, WINTERER G, PISCHON T. Hypertension and risk of post-operative cognitive dysfunction (POCD): a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2017, 13(1):27-42.
- [9] GHAFARY S, GHAEI P, TALASAZ A H, et al. Effect of memantine on post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgeries: a randomized clinical trial[J]. *Daru J Pharm encies*, 2017, 25(1):24.
- [10] 符媛媛,胡猛,徐进辉,等. 心脏瓣膜术后早期认知功能障碍的相关危险因素分析[J]. 医学研究
- [11] DENG Y, SHI C, GU Y, et al. A study of optimal concentration range and time window of sevoflurane preconditioning for brain protection in MCAO rats[J]. *BMC Anesthesiol*, 2020, 20(1):78.
- [12] LIU C, ZHA X, LIU H, et al. Ampelopsin alleviates sevoflurane-induced cognitive dysfunction by mediating NF- κ B pathway in aged rats[J]. *Genes Genom*, 2020, 42(4):361-369.
- [13] 杨宁,李伦旭,刘涛涛,等. 自噬在丙泊酚麻醉致老年大鼠术后认知功能障碍中的作用[J]. 药物评价研究,2018,41(5):761-766.
- [14] ZHAO X, JIN Y, LI H, et al. Sevoflurane impairs learning and memory of the developing brain through post-transcriptional inhibition of CCNA2 via microRNA-19-3p[J]. *Aging*, 2018, 10(12):3794-3805.
- [15] ZHANG J, ZHU S, JIN P, et al. Graphene oxide improves postoperative cognitive dysfunction by maximally alleviating amyloid beta burden in mice[J]. *Theranostics*, 2020, 10(26):11908-11920.
- [16] NATHAN N. Beyond Emergence: Understanding postoperative Cognitive Dysfunction (POCD)[J]. *Anesth*, 2018, 127(2):1-8.
- [17] O'FARRELL R A, FOLEY A G, BUGGY D J, et al. Neurotoxicity of inhalation anesthetics in the neonatal rat brain: effects on behavior and neurodegeneration in the piriform cortex[J]. *Anesthesiology Res Pract*, 2018, 20(8):1-9.
- [18] FENQIN C, GUOZHU W, JIAO X, et al. Naringin ameliorates the high glucose-induced rat mesangial cell inflammatory reaction by modulating the NLRP3 Inflammasome [J]. *Bmc Complement Altern Med*, 2018, 18(1):192.
- [19] KHAN N, BAMMIDI S, CHATTOPADHYAY S, et al. Combination suicide gene delivery with an adeno-associated virus vector encoding inducible caspase-9 and a chemical inducer of dimerization is effective in a xenotransplantation model of hepatocellular carcinoma[J]. *Bio Chem*, 2019, 30(6):1754-1762.
- [20] HUBER K L, SERRANO B P, HARDY J A. Caspase-9 CARD: core domain interactions require a properly formed active site[J]. *Biochem J*, 2018, 475(6):1177-1196.