

七氟烷对学习记忆影响的研究进展

钱少杰 王文元 金孝岨 胡双飞

【摘要】 已有大量研究提示术中应用七氟烷对患者术后的学习记忆能力有一定影响。影响程度的大小随使用七氟烷年龄阶段的不同而不同。动物实验表明发育期大脑暴露于七氟烷, 有后续空间记忆能力的下降。然而, 在成年期暴露于七氟烷的该类后续影响并不明显。相反, 已有证据显示七氟烷是导致老年患者术后认知功能障碍的重要因素。七氟烷对不同年龄层学习记忆能力的影响已备受学者们的关注。该文就七氟烷对不同年龄阶段学习记忆能力影响的相关研究进展进行综述。

【关键词】 七氟烷; 学习记忆; 吸入麻醉药; 全身麻醉

Research progress on the impact of sevoflurane on learning and memory Qian Shaojie, Wang Wenyuan,

Jin Xiaojie, Hu Shuangfei. Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

Corresponding author, Hu Shuangfei, E-mail: hz8909@126.com

【Abstract】 A large number of studies have suggested that intraoperative application of sevoflurane exerts certain effect upon postoperative learning and memory ability. The degree of influence varies with the age of patients exposed to sevoflurane. Animal experiment has demonstrated that use of sevoflurane in brain during the developmental period yields a subsequent decrease in the spatial memory. However, such effect is not evident when the animals are exposed to sevoflurane in adulthood. On the contrary, sevoflurane is a pivotal factor leading to postoperative cognitive dysfunction in elderly patients. The influence of sevoflurane upon the learning and memory of individuals at different ages has captivated widespread attention. In this article, research progress on the influence of sevoflurane on the learning and memory ability at different ages was summarized.

【Key words】 Sevoflurane; Learning and memory; Inhalational anesthetics; General anesthesia

七氟烷属于吸入麻醉药, 具有对呼吸道刺激小、血气分配系数低、诱导迅速、血流动力学稳定、苏醒快等诸多优点, 已被广泛应用于临床近 30 年。七氟烷具有全身麻醉和轻度镇痛作用, 可消除患者对手术的恐惧和减少术中疼痛刺激, 使患者安全渡过手术。目前, 越来越多学者关注七氟烷是否会对患者术后的学习记忆功能产生损害作用。已有大量研究表明, 七氟烷可对学习记忆产生一定影响, 但这些影响随着年龄阶段(包括孕期胎儿)的变化而不同。笔者就七氟烷对不同年龄阶段学习记忆的影响及其可能机制进行以下综述。

一、七氟烷对不同年龄阶段学习记忆能力的影响

1. 七氟烷对孕期胎儿及出生后学习记忆能力的影响

在美国, 每年约有 75 000 名孕妇接受麻醉手

术, 麻醉药物对胎儿的影响, 尤其是出生后学习记忆功能的影响, 受到人们普遍关注。目前, 七氟烷对孕期胎儿后续学习记忆能力影响的研究主要为鼠类动物实验。鼠类动物的孕期一般为 20 d, 研究的时间窗主要在孕中晚期(孕 14 ~ 18 d), 此阶段胎鼠已基本成型。既往的研究表明, 孕鼠在孕期暴露于七氟烷, 出生后的子代鼠有学习记忆能力的改变^[1]。Zheng 等^[2]用孕鼠吸入浓度为 2.5% 的七氟烷 2 h, 待胎鼠出生 1 个月后行水迷宫实验(测空间学习记忆), 发现子代鼠有空间记忆能力的下降。然而, Suehara 等^[3]发现, 孕鼠吸入 1.5% 七氟烷 6 h, 出生后的子代鼠无空间记忆能力下降。近期研究也表明, 孕鼠单次吸入 3% 七氟烷 2 h, 出生后的子代鼠同样无空间记忆能力下降的改变^[4]。针对相同的问题, 研究者的结果产生了分

歧。故有研究者推测子代鼠空间记忆能力的改变可能与孕期暴露于七氟烷的浓度有关。有研究显示,将孕鼠分为 2.0% 和 3.5% 七氟烷 2 组,均吸入七氟烷 2 h 后,低剂量 2.0% 七氟烷组子代鼠无空间记忆能力的下降,而高剂量 3.5% 七氟烷组子代鼠有空间记忆的能力下降^[5]。因此,孕期暴露于七氟烷对出生后子代学习记忆能力产生的影响,与孕期吸入七氟烷的浓度有关。孕期暴露于七氟烷时间的长短对子代学习记忆能力也可能产生影响,但尚无直接证据。所以,目前学者们认为七氟烷对孕期胎儿出生后学习记忆能力的影响与孕期吸入七氟烷的浓度有关,孕期暴露于低剂量七氟烷对子代出生后学习记忆能力影响不大,但是高剂量七氟烷可对子代产生一定的损害作用。孕期暴露七氟烷持续时间的长短对子代学习记忆能力的影响,尚待进一步研究。七氟烷分子结构稳定,在体内极少被代谢,属于脂溶性药物。因此,七氟烷可通过母体胎盘屏障直接作用于胎儿。胎儿期大脑处于快速发育的阶段,代谢旺盛,七氟烷因其高脂溶性的特点,可直接作用于神经细胞,介导发育期神经细胞的生理过程。虽然目前临床实验证据不足,未能证明七氟烷可对出生后胎儿学习记忆能力产生影响,但在孕期行手术时应慎用七氟烷。

2. 七氟烷对婴幼儿及儿童学习记忆能力的影响

随着我国二胎政策的实行,婴幼儿及儿童需接受麻醉手术治疗的数量越来越多。麻醉药物对处于发育期的幼儿及儿童学习记忆能力的影响,以及是否有麻醉药物能够安全有效地应用于该人群,同样是学者们十分关注的问题。Stratmann 等^[6]发现,28 名年龄 6~11 岁于 1 岁之前接受过全身麻醉的儿童接受空间和颜色识别的记忆测试,与未接受过麻醉的儿童相比,有记忆能力下降的现象。但受试者应用全身麻醉药物的种类不同,不能直接说明记忆能力的下降与七氟烷的因果关系。因此,该团队同时进行了动物实验,用出生后 7 d 的幼鼠,吸入最小肺泡浓度(MAC)为 1 的七氟烷 4 h,待幼鼠 10 个月成熟后,进行相同的记忆测试得到了同样的结果。该研究还显示七氟烷对儿童的智力和行为学功能无产生损害作用。虽然有动物实验证明了七氟烷可对记忆功能产生影响,但是动物实验的证据不能直接反映七氟烷对人体大脑学习记忆的影响。另一项临床研究弥补了这项空缺,验证了七氟烷对儿童无学习记忆功能损害的作用,研究者纳入了 60 例

7~13 岁需接受手术的患儿,将其随机分为丙泊酚组和七氟烷组,应用 Wechsler 记忆法分别于术前、术后第 7 日、术后 3 个月测试瞬时记忆、短期记忆和长期记忆能力,发现七氟烷并无对儿童的记忆功能产生损害作用,然而丙泊酚对儿童的短期记忆功能产生了损害作用,但是于术后 3 个月恢复正常^[7]。另有临床研究表明,3 岁之前接受过七氟烷麻醉的儿童,在 5~16 岁儿童期无发现认知功能的损害^[8]。

根据目前的研究可知,七氟烷可相对安全地应用于婴幼儿及儿童的手术麻醉。但是在动物实验中,大量的实验证据均表明,七氟烷对发育期大脑有神经毒性作用,可产生远期学习记忆的损害。最新一项有关灵长类动物恒河猴的实验显示,幼年期吸入七氟烷可导致其情绪记忆的改变,研究者让恒河猴在出生后 6~10 d 吸入七氟烷 4 h,间隔 14 d 和 28 d 后重复吸 2 次,在出生后 6 个月时发现恒河猴有情绪记忆的改变,可持续至 1~2 岁^[9]。本课题组前期结果也显示,出生后 7 d 的幼鼠吸入 3% 七氟烷 6 h,于出生 4 周幼鼠成熟后行水迷宫测试,发现其有空间记忆功能的损害^[10]。也有学者提出了相反的观点,认为发育期大脑暴露于七氟烷,不会产生后续学习记忆功能的损害作用。Zhou 等^[11]让出生后 6 d 的雄性食蟹猴吸入 3% 七氟烷 5 h,待成长到 3~7 个月时对其进行学习记忆能力测试,发现七氟烷无损害食蟹猴的学习记忆功能。总之,虽然动物实验显示七氟烷影响发育期大脑后续的学习记忆功能,但临床实验证据显示七氟烷影响并不大。目前,七氟烷以其对呼吸道刺激小、诱导迅速、苏醒快等优点仍在临床上被视为小儿麻醉相对安全的药物。

3. 七氟烷对成年期学习记忆能力的影响

成年期的大脑神经发育已基本成熟,能够较好抵御外界刺激。多项研究均提示七氟烷对成年期大脑的影响不大。有研究表明,让 2 个月大的成年小鼠单次吸入 3.3% 七氟烷 4 h 或者连续 5 d 每日吸入 3.3% 七氟烷 2 h,24 h 后进行水迷宫测试,单次或者多次吸入七氟烷均未造成成年鼠空间记忆的损害^[12]。有学者发现,七氟烷能增强成年鼠学习记忆能力,研究者对 2 个月大的小鼠进行实验,让其吸入 2.5% 七氟烷,分为 1~4 h 的时间梯度进行观察,发现吸入 1~3 h 有增强学习记忆能力的作用,但是吸入 4 h 无学习记忆能力增强作用^[13]。但有研究者提出相反观点,认为反复吸入七氟烷可

导致学习记忆功能损害, 让大鼠出生后第 7 日和第 60 日分别吸入 2% 七氟烷 1 h, 之后进行水迷宫测试, 发现其有空间学习记忆能力的下降^[14]。目前, 反复吸入七氟烷对成年小鼠学习记忆能力产生影响存在争论, 原因可能与反复吸入七氟烷的频率、浓度及持续时间有关。由既往研究可知, 单次吸入七氟烷对成年鼠学习记忆能力影响不大, 多次吸入七氟烷的影响可能与药物的剂量、使用频率和吸入时间有关。

4. 七氟烷对老年期学习记忆的影响

随着年龄的增长, 老年人大脑伴有神经细胞数量减少以及神经退行性疾病。因此老年人的脑功能极为脆弱, 是术后认知功能障碍(POCD)的高发人群。POCD 发生机制复杂, 包含了学习记忆功能障碍。目前, 大量临床和动物研究均表明, 七氟烷对老年期 POCD 的发生有促进作用。最新一项前瞻性随机双盲临床实验, 研究者比较了丙泊酚、异氟烷和七氟烷对老年人 POCD 发生率的影响, 发现七氟烷可导致 POCD 的发生, 并且七氟烷组 POCD 的发生率较丙泊酚组高^[15]。另外最新动物实验也表明, 单次或者多次吸入 2.5% 七氟烷均可导致 POCD 的发生^[16]。老年人因其年龄的增长, 大脑功能的衰退, 易受麻醉药物的影响, 因此, 在老年人接受手术麻醉时, 应尽量避免使用七氟烷麻醉。

二、七氟烷对学习记忆功能影响的可能机制

1. 细胞凋亡

无论是在体实验还是体外细胞实验, 大量证据均表明七氟烷可以导致神经细胞凋亡, 进而导致学习记忆能力的下降, 尤其是对发育期神经细胞的促凋亡作用^[17]。细胞凋亡发生的经典途径有: 线粒体途径、死亡受体途径、内质网途径以及非含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)依赖性途径。本课题组前期研究结果提示七氟烷介导学习记忆功能损害机制与 Caspase-3 上调通过线粒体途径参与细胞凋亡有关^[10]。FASL-FAS 信号是死亡受体途径介导细胞凋亡的重要调节物, 研究者在七氟烷导致的学习记忆功能损害模型中发现, FASL-FAS 信号被激活, FASL 及 FAS 基因敲除的小鼠, 能够减轻七氟烷的神经细胞凋亡作用^[18]。蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK)是内质网途径细胞凋亡的标志物, 研究表明七氟烷能够促进 PERK 的磷酸化进而激活一系列下游信号分子, 导致内质网途径依赖的神经细胞凋亡^[19]。然而七氟烷是否通过非 Caspase 依赖性途径(如程序性坏死)介导神经细胞

死亡导致学习记忆功能损害, 尚有待继续研究。

2. 突触可塑性

神经细胞突触可塑性可分为长时程增强(LTP)和长时程抑制(LTD)。LTP 和 LTD 是 2 种电生理现象, 被认为是学习和记忆的细胞水平机制, LTP 能够增强学习和记忆的能力, LTD 则与学习后的遗忘相关^[20]。已有多项研究显示七氟烷与 LTP 的形成相关^[21]。近期研究表明, 出生后 7 d 的幼鼠暴露于 3% 七氟烷 6 h, 待 1 个月幼鼠成熟后作脑片电生理检查发现 LTP 被抑制, 提示七氟烷导致发育期大脑学习记忆功能障碍与 LTP 被抑制有关^[22]。但是, LTP 形成机制目前仍未知, 七氟烷如何抑制 LTP 形成, 尚待进一步研究。

3. 中枢神经系统相关受体

七氟烷可激活中枢神经系统 γ -氨基丁酸(GABA)受体和阻断 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体而发挥麻醉效能^[23]。近期研究表明, 发育期幼鼠连续 3 d 吸入 3% 七氟烷 2 h, 2 个月后水迷宫检测结果显示其空间记忆功能下降, 皮质醇显著升高, 验证了七氟烷导致记忆功能损害可能与 GABA 受体过度去极化有关^[24]。本课题组前期研究结果显示, 发育期幼鼠接受七氟烷麻醉后, 可选择性降低 NMDA 受体亚单位 2A(NR2A)的表达、增加 NR2B 的表达, 从而改变 NMDA 受体亚基的组成结构, 这一过程参与了七氟烷对发育期幼鼠学习记忆功能的损害过程^[25]。

4. 学习记忆相关重要蛋白

β -淀粉样蛋白是阿尔茨海默病(AD)重要的相关蛋白, 七氟烷可导致 β -淀粉样蛋白的增加, 促进 AD 的发生^[26]。Tau 蛋白是可溶的微管相关蛋白, 主要存在于神经细胞中, 其主要功能是维持神经元轴突的稳定性, 过度磷酸化的 Tau 蛋白可聚集纠缠成丝状, 参与 AD 的发生。有研究表明发育期大脑暴露于 3% 七氟烷 6 h 可增加 Tau 蛋白的 mRNA 表达, 并且增加 Tau 蛋白磷酸化水平^[27]。脑源性神经营养因子(BDNF)是重要的神经营养因子, 以往研究表明, 七氟烷可减少 BDNF 的表达, 损害学习记忆功能。最新研究显示了相反结果, 出生后 7 d 幼鼠暴露于 2.3% 七氟烷 6 h, 七氟烷可导致神经细胞凋亡, 但并无改变其血清和脑内 BDNF 水平^[28]。其原因可能是个体间各脑区 BDNF 表达有差异, 但是全脑 BDNF 表达无明显差异。

5. 其他可能机制

自噬是一些长寿蛋白或细胞器被膜包裹运送至

溶酶体而发生降解的过程,使细胞能够在应激环境中继续利用营养物质而生存下去。近年来,多种证据表明,自噬参与了七氟烷导致细胞凋亡的过程^[29]。自噬参与七氟烷导致神经细胞凋亡的机制尚待进一步研究。调控非编码 RNA 是指基因转录成 RNA,但并未进一步翻译成蛋白质,而是发挥调节基因表达和蛋白功能的作用。可分为短链非编码 RNA 和长链非编码 RNA 两大类。非编码 RNA 可参与细胞信号的转导,并调节细胞的各个生理过程^[30]。近期研究均表明,长链非编码 RNA、微小 RNA 均参与了调节七氟烷导致神经细胞凋亡和学习记忆损害的过程^[31-32]。

三、结束语

人类大脑学习记忆的发生机制复杂,目前尚未清楚。根据不同的定义,记忆的分类很多,但是记忆的过程基本相同,分为记忆的编码和形成、记忆的存储和巩固、记忆的提取等。学习过程与记忆过程同时发生,学习和记忆的关系相辅相成。七氟烷对学习和记忆功能产生的影响,目前仍未明确。少数研究者探讨了七氟烷对记忆巩固的作用,在训练(学习阶段)后给予七氟烷麻醉,观察其对记忆巩固的作用^[33]。但少有研究涉及七氟烷对记忆的形成和提取的影响。其次,以往实验主要以海马为学习记忆的代表区域,但海马主要与近期记忆的形成和稳定有关,而与遥远陈旧记忆关系不大^[34]。遥远陈旧记忆主要存储于大脑皮层,七氟烷对大脑皮层此类记忆的研究目前较少。人脑机制非常复杂,为探讨七氟烷对人类学习记忆功能的影响需要先进的科学技术支持,如通过光遗传学技术可研究七氟烷对记忆相关神经环路的影响;通过单细胞测序技术可研究七氟烷在单细胞层面产生的基因和蛋白水平的变化,有助于揭开七氟烷对学习记忆细胞内水平影响之谜,从而找到治疗干预靶点。

参 考 文 献

- [1] Chung W, Yoon S, Shin YS. Multiple exposures of sevoflurane during pregnancy induces memory impairment in young female offspring mice. *Korean J Anesthesiol*, 2017, 70 (6): 642.
- [2] Zheng H, Dong Y, Xu Z, Crosby G, Culley DJ, Zhang Y, Xie Z. Sevoflurane anesthesia in pregnant mice induces neurotoxicity in fetal and offspring mice. *Anesthesiology*, 2013, 118 (3): 516-526.
- [3] Suehara T, Morishita J, Ueki M, Ueno M, Maekawa N, Mizobuchi S. Effects of sevoflurane exposure during late pregnancy on brain development of offspring mice. *Paediatr Anaesth*, 2016, 26 (1): 52-59.

- [4] Wu Z, Li X, Zhang Y, Tong, D. Wang, L. Zhao, P. Effects of sevoflurane exposure during mid-pregnancy on learning and memory in offspring rats: beneficial effects of maternal exercise. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 122.
- [5] Wang Y, Yin S, Xue H, Yang Y, Zhang N, Zhao P. Mid-gestational sevoflurane exposure inhibits fetal neural stem cell proliferation and impairs postnatal learning and memory function in a dose-dependent manner. *Dev Biol*, 2018, 435 (2): 185-197.
- [6] Stratmann G, Lee J, Sall JW, Lee BH, Alvi RS, Shih J, Rowe AM, Ramage TM, Chang FL, Alexander TG, Lempert DK, Lin N, Siu KH, Elphick SA, Wong A, Schnair CI, Vu AF, Chan JT, Zai H, Wong MK, Anthony AM, Barbour KC, Ben-Tzur D, Kazarian NE, Lee JY, Shen JR, Liu E, Behniwal GS, Lammers CR, Quinones Z, Aggarwal A, Cedars E, Yonelinas AP, Ghetti S. Effect of general anesthesia in infancy on long-term recognition memory in humans and rats. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39 (10): 2275-2287.
- [7] Yin J, Wang SL, Liu XB. The effects of general anaesthesia on memory in children: a comparison between propofol and sevoflurane. *Anaesthesia*, 2014, 69 (2): 118-123.
- [8] Poor Zamany Nejat Kermamy M, Roodneshin F, Ahmadi Dizgah N, Gerami E, Riahi E. Early childhood exposure to short periods of sevoflurane is not associated with later, lasting cognitive deficits. *Paediatr Anaesth*, 2016, 26 (10): 1018-1025.
- [9] Raper J, De Biasio JC, Murphy KL, Alvarado MC, Baxter MG. Persistent alteration in behavioural reactivity to a mild social stressor in rhesus monkeys repeatedly exposed to sevoflurane in infancy. *Br J Anaesth*, 2018, 120 (4): 761-767.
- [10] Wang WY, Wang H, Luo Y, Jia LJ, Zhao JN, Zhang HH, Ma ZW, Xue QS, Yu BW. The effects of metabotropic glutamate receptor 7 allosteric agonist N, N'-dibenzhydrylethane-1, 2-diamine dihydrochloride on developmental sevoflurane neurotoxicity: role of extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Neuroscience*, 2012, 205: 167-77.
- [11] Zhou L, Wang Z, Zhou H, Liu T, Lu F, Wang S, Li J, Peng S, Zuo Z. Neonatal exposure to sevoflurane may not cause learning and memory deficits and behavioral abnormality in the childhood of Cynomolgus monkeys. *Sci Rep*, 2015, 5: 11145.
- [12] Kilicaslan A, Belviranlı M, Okudan N, Nurullahoglu Atalik E. Single and repeated sevoflurane or desflurane exposure does not impair spatial memory performance of young adult mice. *Fundam Clin Pharmacol*, 2013, 27 (6): 641-649.
- [13] Liu J, Zhang X, Zhang W, Gu G, Wang P. Effects of sevoflurane on young male adult C57BL/6 mice spatial cognition. *PLoS One*, 2015, 10 (8): 1-11.
- [14] Huang H, Liu CM, Sun J, Jin WJ, Wu YQ, Chen J. Repeated 2% sevoflurane administration in 7- and 60-day-old rats. *Neurotoxicity and neurocognitive dysfunction*. *Anaesthesist*, 2017, 66 (11): 850-857.
- [15] Geng YJ, Wu QH, Zhang RQ. Effect of propofol, sevoflurane, and isoflurane on postoperative cognitive dysfunction following

- laparoscopic cholecystectomy in elderly patients: a randomized controlled trial. *J Clin Anesth*, 2017, 38: 165-171.
- [16] Guo S, Liu L, Wang C, Jiang Q, Dong Y, Tian Y. Repeated exposure to sevoflurane impairs the learning and memory of older male rats. *Life Sciences*, 2018, 192: 75-83.
- [17] Perez-Zoghbi JF, Zhu W, Grafe MR, Brambrink AM. Dexmedetomidine-mediated neuroprotection against sevoflurane-induced neurotoxicity extends to several brain regions in neonatal rats. *Br J Anaesth*, 2017, 119 (3): 506-516.
- [18] Song Q, Ma YL, Song JQ, Chen Q, Xia GS, Ma JY, Feng F, Fei XJ, Wang QM. Sevoflurane induces neurotoxicity in young mice through FAS/FASL signaling. *Genet Mol Res*, 2015, 14 (4): 18059-18068.
- [19] Liu B, Xia J, Chen Y, Zhang J. Sevoflurane-induced endoplasmic reticulum stress contributes to neuroapoptosis and BACE-1 expression in the developing brain; the role of eIF2 α . *Neurotox Res*, 2017, 31 (2): 218-229.
- [20] Nicoll RA. A brief history of long-term potentiation. *Neuron*, 2017, 93 (2): 281-290.
- [21] Liang X, Zhang Y, Zhang C, Tang C, Wang Y, Ren J, Chen X, Zhang Y, Zhu Z. Effect of repeated neonatal sevoflurane exposure on the learning, memory and synaptic plasticity at juvenile and adult age. *Am J Transl Res*, 2017, 9 (11): 4974-4983.
- [22] Xiao H, Liu B, Chen Y, Zhang J. Learning, memory and synaptic plasticity in hippocampus in rats exposed to sevoflurane. *Int J Dev Neurosci*, 2016, 48: 38-49.
- [23] Vutskits L, Xie Z. Lasting impact of general anaesthesia on the brain; mechanisms and relevance. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17 (11): 705-717.
- [24] Liu G, Zhu T, Zhang A, Li F, Qian W, Qian B. Heightened stress response and cognitive impairment after repeated neonatal sevoflurane exposures might be linked to excessive GABAAR-mediated depolarization. *J Anesth*, 2016, 30 (5): 834-841.
- [25] Wang WY, Jia LJ, Luo Y, Zhang HH, Cai F, Mao H, Xu WC, Fang JB, Peng ZY, Ma ZW, Chen YH, Zhang J, Wei Z, Yu BW, Hu SF. Location-and subunit-specific NMDA receptors determine the developmental sevoflurane neurotoxicity through ERK1/2 signaling. *Mol Neurobiol*, 2016, 53 (1): 216-230.
- [26] Jiang J, Jiang H. Effect of the inhaled anesthetics isoflurane, sevoflurane and desflurane on the neuropathogenesis of Alzheimer's disease (Review). *Mol Med Rep*, 2015, 12 (1): 3-12.
- [27] Hu ZY, Jin HY, Xu LL, Zhu ZR, Jiang YL, Seal R. Effects of sevoflurane on the expression of tau protein mRNA and Ser396/404 site in the hippocampus of developing rat brain. *Paediatr Anaesth*, 2013, 23 (12): 1138-1144.
- [28] Ozer AB, Ceribasi S, Ceribasi AO, Demirel I, Bayar MK, Usundag B, Ileri A, Erhan OL. Effects of sevoflurane on apoptosis, BDNF and cognitive functions in neonatal rats. *Bratisl Lek Listy*, 2017, 118 (2): 80-84.
- [29] Xu L, Shen J, Yu L, Sun J, McQuillan PM, Hu Z, Yan M. Role of autophagy in sevoflurane-induced neurotoxicity in neonatal rat hippocampal cells. *Brain Res Bull*, 2018, 140: 291-298.
- [30] 胡菊香, 郑蓉, 周宇. 非编码 RNA 与炎症性肠病关系的研究进展. *新医学*, 2016, 47 (7): 425-429.
- [31] Lu G, Xu H, Zhao W, Zhang J, Rao D, Xu S. Upregulation of long noncoding RNA Gadd45a is associated with sevoflurane-induced neurotoxicity in rat neural stem cells. *Neuroreport*, 2018, 29 (8): 605-614.
- [32] Shan L, Ma D, Zhang C, Xiong W, Zhang Y. miRNAs may regulate GABAergic transmission associated genes in aged rats with anesthetics-induced recognition and working memory dysfunction. *Brain Res*, 2017, 1670: 191-200.
- [33] Haseneder R, Starker L, Berkmann J, Kellermann K, Jungwirth B, Blobner M, Eder M, Kochs E, Rammes G. Sevoflurane anesthesia improves cognitive performance in mice, but does not influence in vitro long-term potentiation in hippocampus CA1 stratum radiatum. *PLoS One*, 2013, 8 (5): e64732.
- [34] Squire LR, Genzel L, Wixted JT, Morris RG. Memory consolidation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7 (8): 1-22.

(收稿日期: 2018-07-16)

(本文编辑: 洪悦民)