

## 七氟醚对发育期大脑神经损伤的药物干预研究进展

赵祥坤, 田 毅

中南大学湘雅医学院附属海口医院 海口市人民医院麻醉科, 海口 570208

通信作者: 田 毅 电话: 0898-66151284, 电子邮件: tianyi1975@126.com

**摘要:** 七氟醚是产科和儿科全身麻醉中最常用的吸入麻醉药物之一, 其对发育期大脑的神经损伤是目前医学研究热点。通过查阅相关基础文献, 本文将动物实验中七氟醚神经毒性的髓鞘形成受损、细胞凋亡、神经炎症、氧化应激、组蛋白乙酰化抑制及神经突触和受体改变等主要潜在机制进行归纳, 进一步探究了相应的抗贫血药、植物提取物类药物、 $\alpha_2$ 受体激动剂和其他类型药物干预效果与机制, 为妊娠期胎儿和婴幼儿提供围手术期脑保护措施的理论依据。

**关键词:** 七氟醚; 神经毒性; 药物干预; 炎症反应

**中图分类号:** R614 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-503X(2021)03-0462-07

**DOI:** 10.3881/j.issn.1000-503X.12732

## Research Progress of Pharmacological Intervention of Sevoflurane-induced Nerve Injury in the Developing Brain

ZHAO Xiangkun, TIAN Yi

Department of Anesthesiology, Haikou People's Hospital/Haikou Hospital Affiliated to Xiangya School of Medicine, Central South University, Haikou 570208, China

Corresponding author: TIAN Yi Tel: 0898-66151284, E-mail: tianyi1975@126.com

**ABSTRACT:** Sevoflurane is one of the most commonly used inhaled anesthetics in obstetric and pediatric general anesthesia. According to related literature, this article reviews major possible mechanisms including myelin formation damage, nerve inflammation, cell apoptosis, oxidative stress, inhibition of histone acetylation, synapsis and receptor changes of sevoflurane-induced neurotoxicity in animal experiments. Furthermore, we summarize the neuroprotection effects and functioning mechanisms of anti-anemia medicine, plant-based drugs,  $\alpha_2$  adrenoceptor agonists and others, aiming to provide a basis for the brain protection of fetuses and infants during the perioperative period.

**Key words:** sevoflurane; neurotoxicity; pharmacological intervention; inflammation

*Acta Acad Med Sin*, 2021, 43(3):462-468

全球每年有数以千万计的婴幼儿因为不同的病症或是妊娠期母体需要而接受全身麻醉, 早期全麻药暴露是否损害儿童神经发育乃至引发远期的智力认知障碍已经成为麻醉学、神经科学、儿科学等领域的关注焦点之一。早在 2003 年便有关于早期全麻药暴露可能

导致脑组织退行性改变的报道<sup>[1]</sup>, 2017 年美国食品药品监督管理局发布的一篇报告指出, 长期或反复接触全麻药可能会影响儿童的神经发育, 将该研究热度推向顶峰。随后有更多的研究显示, 七氟醚可导致早期大脑神经元异常凋亡, 集中表现在海马区域<sup>[2]</sup>, 甚至会造

成远期学习认知方面的负面影响<sup>[3]</sup>。由于婴幼儿手术多在全身麻醉下完成,因此如何减轻与改善全麻药物介导的神经毒性措施和药物研究具有重大意义,但因伦理学限制和人体试验的复杂性导致临床研究存在困难,目前在动物模型上有关七氟醚神经毒性的作用机制取得了一些进展,并发现了多种对应的药物干预措施,对围手术期小儿神经保护具有重大意义,本文介绍了七氟醚影响发育期大脑的主要潜在机制,重点总结了动物实验中七氟醚神经毒性的保护性药物及相关机制。

### 七氟醚对发育期大脑损伤的机制

目前有关七氟醚对发育大脑的损伤机制尚未定论,相对成熟且具有干预针对性的观点有以下几种机制。

**髓鞘形成受损** 已有研究表明,髓鞘在学习与记忆中发挥重要作用,白质微结构的髓鞘形成受损与儿童的注意缺乏多动症有关<sup>[4]</sup>,这引发了七氟醚是否会造髓鞘发育毒性的思考。最新研究发现,神经发育早期多次的七氟醚暴露将通过影响叶酸和铁的代谢,最终对大脑少突细胞髓鞘形成缺陷,导致远期认知功能损伤。Zhang 等<sup>[5]</sup>分别对新生恒河猴和大鼠进行连续 3 d 2.5%~3.0% 七氟醚 4 h 暴露,结果发现暴露后叶酸代谢和 DNA 甲基化的紊乱将导致髓鞘形成相关的物质类雌激素受体蛋白 (estrogen receptor like protein, ERMN) (一种分布于髓鞘和少突细胞胞质内的蛋白质) 和髓鞘碱性蛋白 (myelin basic protein, MBP) 表达下降,及时补充叶酸或促 ERMN 表达则可以缓解髓鞘形成受损,提示叶酸/ERMN/髓鞘级联反应可能是婴幼儿麻醉暴露后认知障碍的潜在机制。Zuo 等<sup>[6]</sup>对 G14D 的母鼠进行 6 h 的 2% 七氟醚暴露,结果发现其后代表现出大脑皮层和海马区域的铁缺乏,相应区域的少突细胞增殖受限,MBP 水平下降,产后及时补充铁剂可以缓解这种髓鞘形成障碍,改善远期认知。此外,丙泊酚也被发现具有浓度依赖性地诱导少突细胞凋亡,抑制胼胝体和内囊神经纤维髓鞘的形成<sup>[7]</sup>。综上,全麻药介导的神经纤维髓鞘毒性可能是远期认知功能障碍的原因之一。

**细胞凋亡** 神经元凋亡是目前较为公认的全麻药对发育期神经损伤的机制,研究显示七氟醚暴露导致海马区神经元数目减少、细胞凋亡相关的 caspase-3 激活以及 Bad/Bcl 比例失调<sup>[8-9]</sup>。七氟醚导致的神经元凋亡与刺激引起的线粒体和内质网凋亡途径有关<sup>[10-11]</sup>,内质网应激在一系列急慢性神经性疾病中起着重要作用,

吸入麻醉气体的暴露会导致 CCAAT 增强子结合蛋白同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP)、caspase-12 和 caspase-3 等内质网应激标志物在大脑皮层、海马和丘脑的表达上升,通过 RNA (PKR) 样内质网受体激酶 [RNA (PKR) -like endoplasmic reticulum kinase, PERK] /真核翻译起始因子 2 亚单位  $\alpha$  (eukaryotic translation initiation factor 2 subunit  $\alpha$ , eIF 2 $\alpha$ ) /转录激活因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) /C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) /caspase-12 引起细胞凋亡。此外吸入麻醉药会打破内质网钙稳态,增加胞内和线粒体钙离子,最终导致神经元的凋亡<sup>[11]</sup>。由此可知,在神经发育的高峰阶段出现神经元数目下降对远期认知功能必然产生不利影响。但有关七氟醚引起细胞凋亡的具体机制尚待进一步探究。

**神经炎症** 神经炎症是影响认知发展的关键因素,已证实吸入麻醉药能刺激促炎症因子释放导致认知功能损伤<sup>[12]</sup>。Cui 等<sup>[13]</sup>对新生大鼠进行时长 2 h 的 3% 七氟醚暴露,结果发现暴露后海马区神经元肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 (interleukin, IL) -6、IL-8 的表达水平上升。Franco 等<sup>[14]</sup>研究也表明,小胶质细胞在受到微环境刺激时会出现两种表型的激活, M1 表型促进炎症发生,造成二次伤害; M2 表型具有抗炎作用,互为平衡;七氟醚暴露可使 M1 表型表达增多而抑制 M2 表型激活。故促炎症因子的过表达可能与七氟醚激活了小胶质细胞 M1 表型有关。还有学者认为全麻药可通过激活核因子- $\kappa$ B (nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B) /NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 信号通路促发炎症反应<sup>[15]</sup>,而 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  以及神经胶质细胞的过度激活引发大脑散在性炎症会导致动物和人类认知功能损伤<sup>[16]</sup>。因此,神经炎症也可能是七氟醚引起神经毒性进而出现认知功能障碍的原因之一。

**氧化应激反应** 氧化应激通过激活多种转录因子引起不同机制的炎症反应,破坏细胞膜和细胞功能的完整性<sup>[10,17]</sup>。有研究发现,亚临床七氟醚暴露会导致新生小鼠自由基代谢失衡,造成血浆中活性氧和氧化应激副产物丙二醛堆积<sup>[18]</sup>,2.6% 的七氟醚暴露将显著抑制抗氧化酶超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的活性,导致小鼠海马区的丙二醛激增<sup>[19]</sup>,及时清除这些活性氧可减少神经元死亡。氧化应激导致的 ERK 磷酸化抑制将影响神经系统的正常发育<sup>[20]</sup>。以上研究表明,氧化应激可能参与七氟醚介导的神经毒性,存在一定的浓度依赖性,及时清除过多的氧自由基是潜在的治疗策略。

**神经突触的改变** 突触可塑性被公认为是学习记忆活动在细胞水平的生物学基础<sup>[21]</sup>。Haseneder 等<sup>[22]</sup>运用海马组织切片记录了暴露七氟醚后场兴奋性突触后电位,发现七氟醚剂量可依赖性减少突出后电位水平,提示其会抑制长时程增强(long-term potentiation, LTP)的诱发从而影响到远期记忆形成。潘雪莲等<sup>[23]</sup>研究显示, P7D 大鼠七氟醚暴露后远期的认知功能下降情况与海马脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)、突触后密度蛋白 95 (postsynaptic density protein 95, PSD-95) 和突触蛋白表达下调同步,提示新生期七氟醚麻醉诱发大鼠远期认知功能障碍的部分机制可能与抑制海马神经元突触可塑性有关。Liang 等<sup>[24]</sup>还发现,七氟醚会导致突触致密区缩小,树突脊体积减小,并提出突触损伤可能与同源结构域相互作用蛋白激酶 2 (homeodomain-interacting protein kinase 2, HIPK2) /氨基酸末端激酶(c-Jun N-terminal kinases, JNK) 信号通路有关。因此推断七氟醚会影响神经突触发生,抑制突触成熟,从而引起与远期记忆功能相关的损伤。

**$\gamma$ -氨基丁酸受体和 N-甲基-D-天冬氨酸受体表达的改变** 七氟醚是  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 受体激动剂和少量 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体的抑制剂。谢思宁等<sup>[25]</sup>对 P7D 大鼠进行七氟醚暴露后发现,海马区 GABA 受体亚单位  $\alpha 1/\alpha 2$  比值逐渐增大,而  $\alpha 1$  受体与细胞凋亡密切相关, $\alpha 2$  受体表达与细胞存活有关,提示  $\alpha 2$  向  $\alpha 1$  的转换与大鼠远期适应能力及空间探索认知能力下降有关。

NMDA 受体广泛分布于中枢神经系统,以往认为 NMDA 受体抑制将阻碍突触发生,导致细胞死亡,最近研究则发现突触内外不同部位 NMDA 受体激活将会导致完全相反结果,突触内 NMDA 受体激活将促神经元存活,而外部的恰恰相反<sup>[26-27]</sup>。Wang 等<sup>[28]</sup>对 P7D 大鼠海马组织进行七氟醚暴露实验,结果发现七氟醚明显抑制亚单位 NR2A 表达,但提升了 NR2B 表达,而激活突触内 NR2A 和抑制突触外 NR2B 可以减缓七氟醚介导的神经毒性。

**组蛋白乙酰化抑制** 乙酰化酶与去乙酰化酶动态平衡地调节着基因的表达,当它们在中枢神经系统中发生失衡时则会触发异常的基因表达和神经功能紊乱。已有研究证实,一些神经退行性变的疾病中出现了 NAD<sup>+</sup> 依赖性组蛋白去乙酰化酶家族中的 Sirtuin 2 累积<sup>[29]</sup>,这种改变同样也出现在连续七氟醚暴露的

P6-9D 大鼠海马区中<sup>[30]</sup>。组蛋白乙酰化水平下降将导致 BDNF 表达下调,使其与酪氨酸激酶 B (tropomyosin receptor kinase B, TrkB) 的结合能力下降,导致大鼠远期学习认知损伤。Jia 等<sup>[31]</sup>对 2 周幼鼠进行了连续的 3% 七氟醚暴露,结果发现预控和记忆相关的乙酰化 H3 和 H4 蛋白水平下降,同步出现了远期的海马区神经元抑制, BDNF 和 TrkB 表达下降,而这些改变可以被丁酸钠,一种组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC) 抑制剂所改善甚至逆转,提示乙酰化 H3 和 H4 水平下降可能与七氟醚介导的神经毒性有关,但也不能排除其他组蛋白乙酰化也同样参与其中,然后使 BDNF/TrkB 信号通路抑制,最终导致神经元发生受阻。由此可知,乙酰化和去乙酰化酶失衡也可能与七氟醚介导的神经毒性有关,但 Sirtuin 家族成员较多,因此各类的去乙酰化酶信号通路仍需要独立细化的研究。

## 七氟醚神经毒性的干预药物

**抗贫血药** 抗贫血药物研究不仅只局限于恢复血色素,其麻醉过程中的器官保护作用已得到关注,主要起到对抗氧化应激的作用。

**促红细胞生成素** Zhang 等<sup>[32]</sup>研究证实,新生小鼠因七氟醚暴露导致的神经退行性变可以被促红细胞生成素缓解,并提出促红细胞生成素可能是通过激活细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal regulated kinase 1/2, ERK 1/2) 信号途径,改变 Nrf2 和 Bach1 表达,显著上调 SOD 等抗氧化酶,从而改善七氟醚诱导的氧化应激反应。

**氯化血红素** Yang 等<sup>[33]</sup>在对新生大鼠 3% 七氟醚暴露实验中发现,氯化血红素可以通过减少神经元凋亡,改善线粒体功能紊乱并增加神经珠蛋白的表达,从而对七氟醚介导的神经毒性起到一定保护作用。高水平的神经珠蛋白可以减少氧自由基生成,确保线粒体 ATP 产生,重置线粒体细胞色素 C 水平,减缓发育期神经元线粒体在氧化应激下的损伤,同时神经珠蛋白还有促进神经突触再生的作用,这对神经损伤的恢复是必不可少的<sup>[33-34]</sup>。Yang 等<sup>[35]</sup>研究发现,氯化血红素还会激活磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphatidylinositol-3-hydroxy kinase, PI3K) /丝氨酸苏氨酸激酶(protein kinase B, Akt) 信息通路促进神经元存活,抑制细胞凋亡,提高抗氧化酶来对抗七氟醚产生的氧化应激反应。

**植物提取物类药物** 近期研究显示,多种天然植物提取物在七氟醚早期暴露的过程中通过抑制炎症反

应、清除自由基及抗细胞凋亡等明显改善小鼠远期认知功能方面的预后。

**黄酮类药物** 木犀草素是自然界最重要的黄酮类药物之一, Wang 等<sup>[36]</sup>在 P6D 小鼠七氟醚暴露前经腹腔注射木犀草素,发现木犀草素可以下调和失活 caspase-3,显著减少 IL-1 $\beta$ 、IL-18 和 TNF- $\alpha$  炎症因子表达,抑制 NF- $\kappa$ B/NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 信号通路,减少 ROS 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA),上调抗氧化酶 SOD 活性,从减少凋亡、抗炎和抗氧化等多个方面对抗七氟醚介导的神经毒性,最终改善小鼠的空间学习和记忆认知。

印黄酮也具有神经治疗的潜能, Zhou 等<sup>[37]</sup>对 P7D 大鼠给予印黄酮处理,结果发现海马 Bcl-2 表达增加, Bax 下降,从而抑制了下游 caspase-3 激活,同时也表现出抗炎和清除麻醉暴露后活性氧激增的作用。体外实验显示,被敲除 Nrf2 (核因子 E2) 的神经细胞几乎丧失了印黄酮介导的抗炎、抗凋亡功能,同时黄酮类化合物粗毛豚草素也被证实是通过上调 Nrf2 的表达,调控氧化还原反应和炎症反应,发挥神经保护作用<sup>[37-38]</sup>,以上说明 Nrf2 的上调在黄酮类抗七氟醚介导的神经损伤中起到了关键的作用,但其具体的信号通路机制还有待研究。

**丹参酮 II A** Xia 等<sup>[39]</sup>在新生小鼠的七氟醚暴露研究中发现,丹参酮 II A 缓解了因七氟醚暴露导致的 IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平上调,改善了突触的超微结构改变,扩大了突触后致密区的面积。丹参酮 II A 的抗炎和对突触超微结构的保护作用使其具有成为抗麻醉神经毒性的药物的潜能。

**儿茶素** 表没食子儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin gallate, EGCG) 是一种具有抗氧化及神经保护作用的茶多酚。Ding 等<sup>[40]</sup>研究发现,小鼠整个婴幼儿期口服 EGCG 可以有效激活 CREB/BDNF/TrkB 和 PI3K/Akt 这些与抗神经元凋亡、突触可塑性密切相关的信号通路,对抗 P7D 七氟醚暴露介导的 caspase-3、Bad 和 Bax 上调,刺激神经元存活。

**$\alpha$ 2 受体激动剂**  $\alpha$ 2 受体激动剂具有镇静、镇痛、抗交感及缓解焦虑等一系列作用,是临床麻醉中常用的麻醉辅助药。

**右美托咪啶** 右美托咪啶已被证实可以改善全身麻醉导致的发育中大脑神经元凋亡和认知障碍,具有保护新生儿大脑缺血缺氧的作用,有可能成为用于改善或阻止麻醉介导的神经退行性变的保护性药物。Goyagi<sup>[41]</sup>研究显示,右美托咪啶的麻醉前预处理可以增加新生

小鼠脑皮质、海马区和杏仁核完整细胞的数目,改善认知功能损伤,在 25  $\mu$ g/kg 浓度下观察到了最佳效果。推测其抗神经毒性的机制是通过由 Bcl-2 和磷酸化 ERK1/2 调节的抗凋亡信号通路达成。Shan 等<sup>[42]</sup>研究发现,右美托咪啶可以逆转七氟醚介导新生小鼠海马区的 LC3、p62 和 Drp1 增加,随之提出右美托咪啶神经保护作用可能与改善细胞自噬和线粒体动力学异常有关,但具体机制仍待研究。

**可乐定** Guo 等<sup>[43]</sup>研究发现,可乐定预处理可以降低七氟醚介导的 P6D 小鼠海马区 caspase-3 激活水平,具有一定抗神经细胞凋亡的作用。并且他们提出可乐定可能是通过抑制海马区 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活,减少 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  释放,缓解七氟醚介导的神经炎症。

#### 其他药物措施

**蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 抑制剂:** 内质网应激反应在神经退行性疾病的发病中发挥关键作用,蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B) 可以特异性激活 NF- $\kappa$ B,影响海马突触形成并促进神经元在内质网应激下的凋亡。Liu 等<sup>[44]</sup>对 P7D 小鼠进行的 2.3% 七氟醚暴露实验中发现,PTP1B 抑制剂可以通过下调内质网应激反应,抵抗七氟醚介导的磷酸化 PERK 和 Eif 2 $\alpha$  以及 CHOP 和 caspase-12 水平增加,保护内质网形态学稳定,最终使其神经细胞得以存活。不仅如此,PTP1B 抑制剂还可以减少 NF- $\kappa$ B、TNF $\alpha$  等炎症因子在海马中的含量,改善七氟醚导致的突触蛋白和 BDNF-TrkB 信号蛋白的表达抑制,提示其具有抗神经炎症和抗突触损伤的功能。

**磷酸二酯酶抑制剂:** 罗氟司特是一种选择性磷酸二酯酶 (phosphodiesterase, PDE) 4 抑制剂,具有上调环磷酸腺苷水平的功能。Peng 等<sup>[45]</sup>采用 P18D 幼鼠海马组织展开了体外研究,结果发现经过罗氟司特预处理的小鼠相较于七氟醚组,其海马区域的神经元存活率提升, Bcl-2 上调, Bax 和裂解 caspase-3 及 caspase-9 下降。随后提出,相关机制可能是 PDE4 抑制了 cAMP 水解,并且激活了 MEK/ERK 信号通路,从而减缓了七氟醚的氧化应激。Chen 等<sup>[46]</sup>则对 PDE7 的抑制剂 BRL-50481 展开了最新研究,结果发现 PDE7 抑制剂可以减少 P6D 小鼠七氟醚介导的海马区神经元凋亡,使海马区 cAMP 和磷酸化 CREB 的表达恢复到暴露之前的水平,提示 PDE7 抑制剂可能是通过缓解七氟醚介导的 cAMP 表达抑制,重新激活 cAMP/CREB 信号通路发挥出神经保护的作用。

辅酶 Q10: 辅酶 Q10 是线粒体电子传递链的重要辅助因子,也是大脑的能量增强剂,具有神经保护、能量转换、抗炎和抗氧化作用, Xu 等<sup>[47]</sup>就其是否对新生小鼠的七氟醚暴露具有保护作用展开了研究,结果发现海马区 PSD-95 和突触素的下调得到改善,通过修复海马区突触功能异常来改善远期认知损伤。而更具突破性的发现是,辅酶 Q10 缓解了七氟醚介导的大脑皮层 ATP 含量和线粒体膜电位 (matrix metalloproteinase, MMP) 下降,提示七氟醚暴露下发育期大脑的能量匮乏或多或少地参与了远期认知功能下降,ATP 缺乏显然也会影响到突触的正常功能。因此,辅酶 Q10 可能就是通过修复呼吸电子传递链保护线粒体功能,从而实现神经保护作用。

去乙酰酶抑制剂: 除 HDAC 抑制剂丁酸钠外, Sirtuin2 (SIRT2) 抑制剂 AK7 也同样表现出七氟醚相关的炎症保护作用。Wu 等<sup>[30]</sup>研究发现, AK7 除了可以抑制 P6-9D 大鼠海马区因七氟醚引起的促炎症因子释放,更重要的是其可有效逆转七氟醚介导的小胶质细胞极化激活,即 M1 表型向 M2 表型转换,有效地终止了炎症因子的正反馈效应,避免了神经元的二次伤害。

## 小 结

药物干预在七氟醚对发育期大脑神经损伤防护中具有一定作用,但以上干预措施的药物实验也存在一定局限性,而且七氟醚的暴露浓度不统一,往往超过了临床用量。正如七氟醚介导的神经毒性作用机制具有多样性,大多数药物也呈现出多途径抵抗的机制,而这些途径之间是否存在上下游作用关系尚不明确,如果能够找到一系列反应的促发关键点将大大提升用药的精确程度。大多数药物研究都将海马区作为第一检测对象,但也忽视了像杏仁核、纹状体这些同样涉及记忆学习的功能区,从而遗漏药物的作用机制。

综上,在动物模型上,七氟醚对发育中的大脑神经损伤是客观存在的。最近也有临床试验揭示简短、单一的七氟醚全麻暴露不会对婴幼儿造成远期的神经行为学负面影响<sup>[48]</sup>,更深入的研究可以转向反复多次、长时间暴露,或者对于一些存在先天发育问题、危重生存状况患儿的七氟醚暴露后研究。上述提及的药物在动物模型阶段都表现出具有改善甚至逆转七氟醚诱导的神经毒性功效,其中包括相对安全的内源性物质如 DHA 和促红细胞生成素,也存在一些对婴幼儿药理毒理性尚不明确的药品,需要进一步研究。

如果顺利通过安全性研究,在未来进一步探索反复长时间吸入七氟醚对婴幼儿神经发育影响和易感人群(先天性心脏病或危重症)的研究中,这些药物具有重大的科研价值,进而衍生出围手术期婴幼儿神经保护的临床策略。

## 参 考 文 献

- [1] Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits [J]. *Neurosci*, 2003, 23(3):876-882. DOI:10.1097/00008506-200307000-00029.
- [2] Istaphanous GK, 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):578-587. DOI:10.1097/ALN.0b013e3182084a70.
- [3] Backeljauw B, Holland SK, Altaye M, et al. Cognition and brain structure following early childhood surgery with anesthesia [J]. *Pediatrics*, 2015, 136(1):e1-e12. DOI:10.1542/peds.2014-3526.
- [4] Ameis SH, Lerch JP, Taylor MJ, et al. A diffusion tensor imaging study in children with ADHD, autism spectrum disorder, OCD, and matched controls: distinct and nondistinct white matter disruption and dimensional brain-behavior relationships [J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173(12):1213-1222. DOI:10.1176/appi.ajp.2016.15111435.
- [5] Zhang L, Xue Z, Liu Q, et al. Disrupted folate metabolism with anesthesia leads to myelination deficits mediated by epigenetic regulation of ERMN [J]. *EBioMedicine*, 2019, 43:473-486. DOI:10.1016/j.ebiom.2019.04.048.
- [6] Zuo Y, Li B, Xie J, et al. Sevoflurane anesthesia during pregnancy in mice induces cognitive impairment in the offspring by causing iron deficiency and inhibiting myelinogenesis [J]. *Neurochem Int*, 2020, 135:104693. DOI: 10.1016/j.neuint.2020.104693.
- [7] 张昕, 林春水, 郭培培, 等. 丙泊酚对 SD 乳鼠少突胶质细胞髓鞘碱性蛋白表达和髓鞘形成的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(8):950-956. DOI:10.12122/j.issn.1673-4254.2019.08.12.
- [8] Amrock Levana G, Starner Mathew L, Murphy Kathy L, et al. Long-term effects of single or multiple neonatal sevoflurane exposures on rat hippocampal ultrastructure [J]. *Anesthesiology*, 2015, 122(1):87-95. DOI:10.1097/ALN.0000000000000477.
- [9] Zheng S, An L, Cheng X, et al. Sevoflurane causes neuro-

- nal apoptosis and adaptability changes of neonatal rats [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2013, 57(9):1167-1174. DOI:10.1111/aas.12163.
- [10] Ge H, Hu W, Ma L, et al. Endoplasmic reticulum stress pathway mediates isoflurane-induced neuroapoptosis and cognitive impairments in aged rats [J]. *Physiol Behav*, 2015, 151:16-23. DOI:10.1016/j.physbeh.2015.07.008.
- [11] 滕清宇, 李玮伟, 袁红斌, 等. 全麻药发育期神经毒性机制的研究进展[J]. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(9):929-931.
- [12] Hovens IB, van Leeuwen BL, Schoemaker RG, et al. Post-operative cognitive dysfunction: involvement of neuroinflammation and neuronal functioning [J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 38:202-210. DOI:10.1016/j.bbi.2014.02.002.
- [13] Cui R, Wang K, Wang Z, et al. Sevoflurane anesthesia alters cognitive function by activating inflammation and cell death in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(5):4127-4130. DOI:10.3892/etm.2018.5976.
- [14] Franco R, Fernandez-Suarez D. Alternatively activated microglia and macrophages in the central nervous system [J]. *Prog Neurobiol*, 2015, 131:65-86. DOI:10.1016/j.pneurobio.2015.05.003.
- [15] Zhang L, Zhang J, Yang L, et al. Isoflurane and sevoflurane increase interleukin-6 levels through the nuclear factor-kappa B pathway in neuroglioma cells [J]. *Br J Anaesth*, 2013, 110:i82-i91. DOI:10.1093/bja/aet115.
- [16] van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide [J]. *Lancet*, 2010, 375(9716):773-775. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61158-2.
- [17] Lim JH. Zinc finger and BTB domain-containing protein 3 is essential for the growth of cancer cells [J]. *BMB Rep*, 2014, 47(7):405-410. DOI:10.5483/bmbrep.2014.47.7.075.
- [18] Zhou Z, Yang X, Tang Y, et al. Subclinical concentrations of sevoflurane reduce oxidative stress but do not prevent hippocampal apoptosis [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(1):721-727. DOI:10.3892/mmr.2016.5336.
- [19] Shen X, Dong Y, Xu Z, et al. Selective anesthesia-induced neuroinflammation in developing mouse brain and cognitive impairment [J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(3):502-515. DOI:10.1097/ALN.0b013e3182834d77.
- [20] Yufune S, Satoh Y, Akai R, et al. Suppression of ERK phosphorylation through oxidative stress is involved in the mechanism underlying sevoflurane-induced toxicity in the developing brain [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:21859. DOI:10.1038/srep21859.
- [21] 陈筱诗, 杨进国. 七氟醚对发育期大脑毒性作用的研究进展[J]. *临床麻醉学杂志*, 2014, 33(11):1141-1144. DOI:10.3969/j.issn.1004-5805.2017.11.026.
- [22] Haseneder R, Kratzer S, von Meyer, et al. Isoflurane and sevoflurane dose dependently impair hippocampal long-term potentiation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 623(1-3):47-51. DOI:10.1016/j.ejphar.2009.09.022.
- [23] 潘雪莲, 赵博, 肖昀, 等. 新生期不同时间七氟醚麻醉对大鼠远期认知功能和海马突触可塑性的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2016, 33(9):1085-1088. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2016.09.012.
- [24] Liang L, Xie R, Lu R, et al. Involvement of homodomain interacting protein kinase 2-c-Jun N-terminal kinase/c-Jun cascade in the long-term synaptic toxicity and cognition impairment induced by neonatal sevoflurane exposure [J]. *J Neurochem*, 2020, 154(4):52-60. DOI:10.1111/jnc.14910.
- [25] 谢思宁, 叶虹, 李俊发, 等. 七氟醚对幼鼠海马组织神经元凋亡和  $\gamma$ -氨基丁酸 A 受体  $\alpha 1/\alpha 2$  亚型组成及远期空间探索能力的影响[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2016, 37(2):126-131. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2016.02.006.
- [26] Hardingham GE, Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(10):682-696. DOI:10.1038/nrn2911.
- [27] Parsons MP, Raymond LA. Extrasynaptic NMDA receptor involvement in central nervous system disorders [J]. *Neuron*, 2014, 82(2):279-293. DOI:10.1016/j.neuron.2014.03.030.
- [28] Wang W, Jia L, Luo Y, et al. Location-and subunit-specific NMDA receptors determine the developmental sevoflurane neurotoxicity through ERK1/2 signaling [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(1):216-230. DOI:10.1007/s12035-014-9005-1.
- [29] Singh P, Hanson PS, Morris CM. Sirtuin-2 protects neural cells from oxidative stress and is elevated in neurodegeneration [J]. *Parkinsons Dis*, 2017: 2643587. DOI:10.1155/2017/2643587.
- [30] Wu Z, Zhang Y, Zhang Y, et al. Sirtuin 2 inhibition attenuates sevoflurane-induced learning and memory deficits in developing rats via modulating microglial activation [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(3):437-446. DOI:10.1007/s10571-019-00746-9.
- [31] Jia J, Zhu J, Yang Q, et al. The role of histone acetylation in the sevoflurane-induced inhibition of neurogenesis in the hippocampi of young mice [J]. *Neuroscience*, 2020, 432:73-83. DOI:10.1016/j.neuroscience.2020.02.023.
- [32] Zhang D, Zhang L, Zhao X, et al. Neuroprotective effects of erythropoietin against sevoflurane-induced neuronal apoptosis in primary rat cortical neurons involving the EPOR-Erk1/2-Nrf2/Bach1 signal pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 5(87):332-341. DOI:10.1016/j.biopha.2016.12.115.
- [33] Yang F, Shan Y, Tang Z, et al. The neuroprotective effect of hemin and the related mechanism in sevoflurane exposed

- neonatal rats [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:537-540. DOI:10.3389/fnins.2019.00537.
- [34] Xiong X, Pan F, Chen R, et al. Neuroglobin boosts axon regeneration during ischemic reperfusion via p38 binding and activation depending on oxygen signal [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2):163-170. DOI:10.1038/s41419-017-0260-8.
- [35] Yang F, Zhang Y, Tang Z, et al. Hemin treatment protects neonatal rats from sevoflurane-induced neurotoxicity via the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway [J]. *Life Sci*, 2020, 242:117151. DOI:10.1016/j.lfs.2019.117151.
- [36] Wang Y, Wang C, Zhang Y, et al. Pre-administration of luteoline attenuates neonatal sevoflurane-induced neurotoxicity in mice [J]. *Acta Histochem*, 2019, 121(4):500-507. DOI:10.1016/j.acthis.2019.04.004.
- [37] Zhou H, Li S, Wang G, et al. Euxanthone ameliorates sevoflurane-induced neurotoxicity in neonatal mice [J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 68(2):275-286. DOI:10.1007/s12031-019-01303-1.
- [38] Huang L, Huang K, Ning H, et al. Hispidulin prevents sevoflurane induced memory dysfunction in aged rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97:412-422. DOI:10.1016/j.biopha.2017.10.142.
- [39] Xia Y, Xu H, Jia C, et al. Tanshinone IIA attenuates sevoflurane neurotoxicity in neonatal mice [J]. *Anesth Analg*, 2017, 124(4):1244-1252. DOI:10.1213/ANE.0000000000001942.
- [40] Ding M, Ma H, Man Y, et al. Protective effects of a green tea polyphenol, epigallocatechin-3-gallate, against sevoflurane-induced neuronal apoptosis involve regulation of CREB/BDNF/TrkB and PI3K/Akt/mTOR signalling pathways in neonatal mice [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95(12):1396-1405. DOI:10.1139/cjpp-2016-0333.
- [41] Goyagi T. Dexmedetomidine reduced sevoflurane-induced neurodegeneration and long-term memory deficits in neonatal rats [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2019, 75:19-26. DOI:10.1016/j.ijdevneu.2019.04.002.
- [42] Shan Y, Sun S, Yang F, et al. Dexmedetomidine protects the developing rat brain against the neurotoxicity wrought by sevoflurane: role of autophagy and Drp1-Bax signaling [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12:3617-3624. DOI:10.2147/DDDT.S180343.
- [43] Guo L, Yu Y, Xin N, et al. Clonidine protects against neurotoxicity induced by sevoflurane through NF- $\kappa$ B signaling inhibition and proinflammatory cytokine release in rats [J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 65(4):507-513. DOI:10.1007/s12031-018-1117-z.
- [44] Liu B, Ou G, Chen Y, et al. Inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B protects against sevoflurane-induced neurotoxicity mediated by ER stress in developing brain [J]. *Brain Res Bull*, 2019, 146:28-39. DOI:10.1016/j.brainresbull.2018.12.006.
- [45] Peng S, Yan H, Liu P, et al. Phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast protects rat hippocampal neurons from sevoflurane induced injury via modulation of MEK/ERK signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(6):2329-2337. DOI:10.1159/000488180.
- [46] Chen Y, Li S, Zhong X, et al. PDE-7 inhibitor BRL-50481 reduces neurodegeneration and long-term memory deficits in mice following sevoflurane exposure [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(9):1353-1358. DOI:10.1021/acscchemneuro.0c0106.
- [47] 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. DOI:10.1093/bja/aex071.
- [48] McCann ME, de Graaff JC, DClinPsy LD, et al. Neurodevelopmental outcome at year of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10172):664-677. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32485-1.

(收稿日期: 2020-03-17)