

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.22.003

海马 Sirt1 在高压氧预处理改善异氟醚诱导老龄小鼠 认知功能障碍中的作用*

薛芬 薛姗姗 周翠红 王化宁 彭正午 吴迪[△]

(空军军医大学第一附属医院心身科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:通过 shRNA 抑制沉默信息调节因子 1(sirtuin 1, Sirt1)基因表达,研究 Sirt1 在高压氧预处理改善异氟醚(isoflurane, ISO)诱导小鼠认知功能障碍中的作用及其对小鼠海马 BDNF、GDNF 基因表达的影响。**方法:**将 64 只 C57 雄性小鼠随机分为假手术组(Sham 组)、高压氧组(HBO 组)、异氟醚组(ISO 组)、高压氧预处理+异氟醚组(HBO+ISO 组);以及对照组(NS 组)、Sirt1 抑制组(sh-Sirt1 组)、对照+高压氧预处理组(NS+HBO 组)和 Sirt1 抑制+高压氧预处理组(sh-Sirt1+HBO 组),每组 8 只。经慢病毒转染以及 ISO 末次暴露 24 小时后进行认知功能测试(Morris 水迷宫测试),随后处死小鼠,利用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测海马 BDNF 和 GDNF 的 mRNA 表达情况。**结果:**(1)异氟醚可以导致明显的认知功能障碍,与 Sham 组相比,ISO 组靶象限探索时间百分比显著减低($P<0.01$),ISO 组小鼠海马 BDNF 和 GDNF mRNA 表达水平显著下降($P<0.01$)。(2)高压氧预处理可以改善 POCD 小鼠的认知功能障碍,ISO+HBO 组靶象限探索时间百分比显著高于 ISO 组($P<0.05$),ISO+HBO 组小鼠海马 BDNF ($P<0.05$)和 GDNF ($P<0.01$)mRNA 表达水平显著升高。(3)高压氧预处理可以显著增加 POCD 小鼠海马 BDNF ($P<0.01$)和 GDNF ($P<0.05$)mRNA 表达水平,慢病毒介导 shRNA 靶向下调 Sirt1 可以逆转高压氧预处理对 POCD 小鼠海马 BDNF ($P<0.05$)和 GDNF ($P<0.01$)mRNA 表达水平的改变。**结论:**高压氧预处理是治疗 POCD 的有效方法,Sirt1 可能是 POCD 治疗的潜在分子靶点。

关键词:术后认知功能障碍;高压氧预处理;沉默信息调节因子 1

中图分类号:R-33;R743;R459.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)22-4213-05

Sirt1 Mediates Improvement of Isoflurane-induced Memory Impairment Following Hyperbaric Oxygen Preconditioning*

XUE Fen, XUE Shan-shan, ZHOU Cui-hong, WANG Hua-ning, PENG Zheng-wu, WU Di[△]

(Department of Psychosomatic, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the role of Sirt1 in hyperbaric oxygen preconditioning to isoflurane induced cognitive dysfunction in mice and the effect of BDNF and GDNF expression in mice. **Methods:** 64 C57 male mice were randomly divided into sham group, HBO group, ISO group, HBO+ISO group; and NS group, sh-Sirt1 group, sh-Sirt1+HBO group, NS+HBO group (8 in each group). After the last exposure for 24 hours or lentivirus transfection, the cognitive function test (Morris water maze test) was carried out, and then the mice were killed. The mRNA levels of BDNF and GDNF in hippocampus was measured by Real-time PCR. **Results:** (1) Isoflurane could cause significant cognitive impairment. Compared with sham group, the percentage of target quadrant exploration time in ISO group was significantly reduced ($P<0.01$), and the expression level of BDNF and GDNF mRNA in hippocampus of ISO group was significantly decreased ($P<0.01$). (2) Hyperbaric oxygen pretreatment can improve the cognitive dysfunction of POCD mice. The percentage of target quadrant exploration time in ISO+HBO group was significantly higher than that in ISO group ($P<0.05$). The mRNA expression levels of BDNF ($P<0.05$) and GDNF ($P<0.01$) in hippocampus of ISO+HBO group were significantly increased. (3) HBO pretreatment could significantly increase the expression of BDNF ($P<0.01$) and GDNF ($P<0.05$) mRNA in the hippocampus of POCD mice. SIRT1 down-regulated by shRNA mediated by lentivirus could reverse the changes of BDNF ($P<0.05$) and GDNF ($P<0.01$) mRNA expression in the hippocampus of POCD mice. **Conclusions:** HBO preconditioning is a useful treatment for POCD and that Sirt1 may be a potential molecular target for POCD therapy.

Key words: POCD; HBO - PC; Sirt1

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R743; R459.6 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)22-4213-05

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81571309;81904280)

作者简介:薛芬(1985-),女,硕士,主要研究方向:神经生物学,电话:029-84771141, E-mail: xuefen029@163.com

[△] 通讯作者:吴迪(1986-),女,主治医师,主要研究方向:神经生物学,电话:029-84771141, E-mail: wudi2017@163.com

(收稿日期:2020-04-26 接受日期:2020-05-21)

前言

术后认知功能障碍 (Postoperative cognitive dysfunction, POCD) 是手术麻醉后常见的中枢神经系统并发症, 可表现为术后学习、记忆、判断能力等认知功能下降, 导致患者住院费用增加, 住院周期延长, 甚至导致患者死亡率增加等, 给家庭和社会带来极为沉重的负担^[1]。目前, 对于 POCD 尚无有效的临床治疗方法。因此, 迫切需要了解 POCD 的病理生理机制, 以制定一种新的治疗策略。

国内外研究均证实, 高压氧预处理 (Hyperbaric oxygen preconditioning, HBO-PC) 可防治脑缺血或手术性脑损伤^[2,3]。孙立等研究发现, 高压氧预处理可改善手术对老年大鼠造成的早期认知功能损害, 提高体内抗氧化酶水平, 从而产生神经保护作用^[4]。HBO-PC 对 POCD 的保护作用亦得到证实, 但是其背后的机制还有待阐明。

Sirt1 是一种 NAD⁺ 依赖性脱乙酰基酶, 参与记忆形成、神经可塑性、轴突及神经元保护等过程^[5-7]。研究显示, Sirt1 可以调节脑内炎症反应和氧化应激反应, 发挥神经保护作用^[8]。还有研究发现, Sirt1 对神经营养因子有调节作用^[9,10]。BDNF 和 GDNF 是神经营养因子家族重要成员, 在 POCD 发病机制中有重要作用^[11-13]。Sirt1 是否通过影响 BDNF 和 GDNF 参与 HBO-PC 改善异氟醚麻醉诱导的小鼠记忆障碍的保护作用尚不清楚。

本文选用 HBO-PC 治疗异氟醚麻醉诱导的 POCD 模型小鼠, 评估其认知功能和小鼠海马 BDNF、GDNF mRNA 表达情况, 此外, 应用 shRNA 抑制 Sirt1 基因表达, 以确定其在 HBO-PC 中的作用, 为进一步明确 HBO-PC 预防 POCD 的作用机制提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 实验动物选择清洁级雄性 14 月龄 C57BL/6J 小鼠, 由空军军医大学动物实验中心提供。体质量在 18 - 25 g。动物饲养条件为室温 (23±1) °C, 湿度 50% - 55%, 12h/12h (8:00 - 20:00) 明暗控制。实验已经被空军军医大学动物研究伦理委员会批准。

1.1.2 仪器和试剂 动物高压氧舱 (中国烟台冰轮高压氧舱有限公司, 型号 NG90 - IIC); Morris 水迷宫 (上海吉量软件科技有限公司, 中国); 立体定向仪 (RWD, 中国); PCR 仪 (Thermo Scientific, 美国); 实时定量 PCR 仪 (Thermo Scientific PikoReal, 美国); 异氟醚购自扬子江药业集团有限公司; Trizol (Takara, 108-95-2, 中国); 反转录试剂盒 (Takara, RR036A, 中国)。

1.2 方法

1.2.1 实验分组及步骤 实验一: 对小鼠适应性喂养 7 天后, 将 32 只小鼠根据随机数字表法将小鼠随机分为 4 组: 对照组 (Sham)、高压氧组 (HBO)、异氟醚组 (ISO)、高压氧 + 异氟醚组 (HBO+ISO), 每组 8 只。Sham 组和 HBO 组的小鼠分别接受连续 5 天的治疗, 然后放置在充满对照气体的密闭室中。ISO、HBO+ISO、HBO 组的小鼠接受假手术或 HBO 治疗, 然后放置在用异氟醚冲洗的密闭室中 (详细描述见下文)。所有小鼠在 HBO 或 Sham 治疗 2 小时后进行 Morris 水迷宫 (MWM) 训练,

并在最后干预后 24 小时内进行 MWM 测试。随后处死小鼠, 测定海马中 BDNF 和 GDNF 水平。

实验二: 对小鼠适应性喂养 7 天后, 将 32 只小鼠随机均分为 4 组: 对照序列组 (NS 组)、Sirt1 抑制组 (sh-Sirt1 组)、对照序列 + 高压氧预处理组 (NS+HBO 组) 和 Sirt1 抑制 + 高压氧预处理组 (sh-Sirt1+HBO 组)。所有小鼠均接受 ISO 治疗和分子检测, 如实验一所述。

1.2.2 高压氧预处理 先用纯氧动物高压氧舱洗舱 10 分钟, 保持舱内氧浓度在 98-100% 和 2.5 绝对压 (Atmospheres absolute, ATA), 以 0.2 atm/min 的速度增压和减压, 将小鼠放置 1 小时, 连续 5 天。使用血氧计监测氧浓度, 保持舱内温度在 23 - 26 °C 之间。对照组小鼠在同一个房间的常压空气下。每天均在同一时间开始实验, 以减少可能的生物节律的影响。

1.2.3 异氟醚给药方法 在最后一次 MWM 训练 24 小时后开始。将小鼠随机放置在密闭箱中, 用异氟烷以 4 L/min 速度冲洗约 5 分钟, 直至室中异氟醚浓度达到 1.5 个最低肺泡浓度 (Alveolar concentration, MAC), 并保持稳定 2 小时。将小鼠在其中停留 1 小时。对照组在密闭箱内自由吸入空气。

1.2.4 Morris 水迷宫试验 水迷宫装置由一个高 51 厘米, 直径 122 厘米的圆形白色水池组成, 水池放置在一个独立的房间内。池中充满 20-22 °C 的水, 深度为 40 cm, 分为四个象限。随后确定一个象限为靶象限, 并在内放置了一个隐藏的逃生平台 (直径 10 厘米), 将大鼠随机从除靶象限外的不同位置面壁置入池内, 若小鼠在 60 s 内找到平台, 则允许其在平台上继续停留 10 s 加强空间记忆; 若大鼠 60 s 内没有找到平台, 则人为引导大鼠至平台, 并允许其在平台上面停留 10 s。在正式测验的 3 天前开始, 每天均将每只小鼠均进行四次适应性训练试验。在最后一次训练结束后移除平台, 将小鼠自原平台对侧放入水中, 任其自由活动 60 s, 使用自动分析系统 (美国 Clever 系统) 记录和分析试验。

1.2.5 定量 PCR 检测 严格按照 Invitrogen 公司 TRIzol 试剂说明书进行, 将海马组织放置在 TRIzol 中均匀化加入用氯仿在冰上分离提取 RNA, 再加入等体积的异丙醇沉淀 RNA 颗粒, 使用预冷 75% 乙醇洗涤 RNA, 最后溶解于 DEPC 水中。取 1 μL 样本用于 RNA 浓度测定。用 Prime - Script RT 试剂盒 (Takara) 反向转录。此后, 用 Prime Script RT Reagent 试剂盒 (Takara) 进行反转录, 进行 cDNA 定量。以 GAPDH 为对照, 采用 $\Delta\Delta Ct$ 法计算相关基因表达水平^[14]。PCR 所用的引物为: GAPDH 上游引物: 5'-CCAATGTGTCCGTCGTGGATCT-3'; GAPDH 下游引物: 5'-CTCTGCGACCTTTCCTCTG-3'; Sirt1 上游引物: 5'-GCTGACGACTTCGACGACG-3'; Sirt1 下游引物: 5'-TCGGTCAACAGGAGGTTGTCT-3'。

1.2.6 慢病毒转染术 使用携带报告基因绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein, GFP) 的慢病毒载体转染制备扩增纯化携带非沉默 RNA 或 Sirt1 - shRNA。使用水合氯醛 (400 mg/kg) 麻醉小鼠, 并将其定位于立体定向仪上。然后, 在皮肤上做一个中线切口, 在适当的位置钻一个小孔, 以 bregma 为参照, DG 的坐标 AP = -2 mm; ML = ± 1.5 mm; DV = -1.9 mm, 使用带 30 号针头的纳米注射泵以 0.25 μL/min 的速率在 DG 中注射 4 μL 体积的慢病毒载体。双侧注射后, 将针头留在原位 5 分钟, 以确保病

毒完全扩散,然后逐渐从大脑中撤出。

1.3 统计学分析

采用 SPSS19.0 进行数据统计分析,数据资料用表示。各组之间的比较用单因素方差分析,两两数据比较前进行方差齐性检验,满足方差齐性则采用 LSD-t 检验,方差不齐则采用 Dunnett T3 检验。设 $P < 0.05$ 时有统计学意义。

2 结果

2.1 水迷宫试验结果

各组小鼠在水迷宫实验中,运动速度($F_{3,28}=0.732, P=0.543$)和运动距离($F_{3,28}=0.574, P=0.638$)均无显著差异。与 Sham 组相比,ISO 组靶象限停留时间百分比显著减低 ($P < 0.01$),ISO + HBO 组可显著逆转这一效应($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠水迷宫实验情况的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of water maze test in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	Amount	Speed of movement(cm/s)	Distance of movement(cm)	Percentage of target quadrant dwell time(%)
Sham	8	1.21 \pm 0.23	84.59 \pm 16.07	48.33 \pm 9.18
HBO	8	1.23 \pm 0.30	93.28 \pm 21.23	52.77 \pm 12.86
ISO	8	1.43 \pm 0.43	100.31 \pm 30.39	26.74 \pm 10.52**
ISO+HBO	8	1.33 \pm 0.37	92.87 \pm 26.01	39.06 \pm 8.38 [#]
F value		0.732	0.574	9.836
P value		0.543	0.638	0.000

Note: Compared with Sham ** $P < 0.01$; Compared with ISO [#] $P < 0.05$.

2.2 各组小鼠海马内 BDNF 和 GDNF 表达情况

PCR 结果显示各组 BDNF ($F_{3,28}=32.50, P < 0.01$) 和 GDNF ($F_{3,28}=93.78, P < 0.01$) 均存在显著差异。进一步比较发现,ISO 组

可以显著减少 BDNF 和 GDNF 表达 ($P < 0.05$ or $P < 0.01$),而 HBO + ISO 组可以逆转次效应($P < 0.05$)。见图 1。

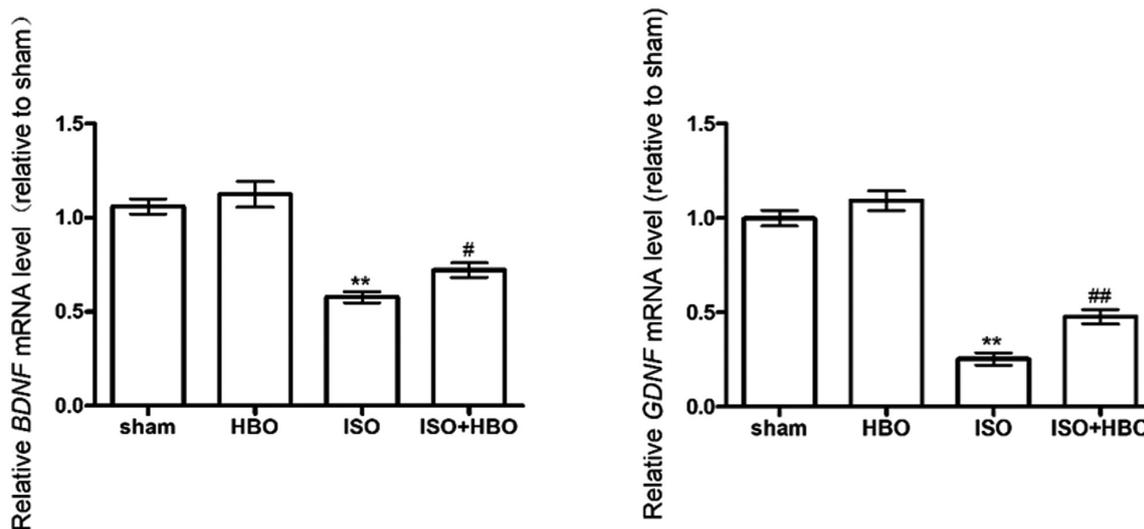


图 1 各组小鼠 BDNF 和 GDNF 实验结果比较

注:与 Sham 组相比,** $P < 0.01$,与 ISO 组相比,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$ 。

Fig.1 Comparison of BDNF and GDNF experimental results in each group of mice

Note: ** $P < 0.01$, vs. sham; [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$, vs. ISO.

2.3 慢病毒 shRNA 下调 Sirt1 对 BDNF 和 GDNF 表达的影响

PCR 结果显示各组 BDNF ($F_{3,28}=12.27, P < 0.01$) 和 GDNF ($F_{3,28}=7.46, P < 0.01$) 均存在显著差异。进一步比较发现,NS + HBO 组可以显著增加 BDNF($P < 0.05$)和 GDNF($P < 0.01$)表达,而 sh-Sirt1 + HBO 组可以逆转次效应($P < 0.01$)。见图 2。

3 讨论

目前 POCD 的病因尚不完全清楚,年龄、麻醉时间长、二次

手术、术后感染等因素均会促进 POCD 的发生^[15,16]。既往研究证实,挥发性麻醉剂也可以导致 POCD 的产生^[17],而全身麻醉后 POCD 风险明显高于其他麻醉术式^[18,19]。异氟醚是国内外常用的吸入性全麻药物,经异氟醚麻醉术后患者常出现空间记忆下降或学习记忆损伤等认知功能障碍^[20,21],而且我们的前期研究也发现异氟醚吸入可致小鼠认知障碍^[22]。故本研究选用老龄小鼠和异氟醚吸入制作 POCD 模型。发现 ISO 组小鼠靶象限探索时间百分比减少,而高压氧预处理可以逆转这一效果,从而

证实了高压氧预处理对全身麻醉引起的记忆缺陷具有改善作用。

海马在记忆、学习中起着重要的作用,POCD 患者空间学习能力和记忆能力下降很可能与海马受损有关^[23,24]。挥发性麻

醉药物可能引起海马炎症反应和细胞凋亡,导致海马线粒体功能障碍,激活 NF- κ B 信号系统,导致炎症因子表达增加,从而产生认知损害^[25]。

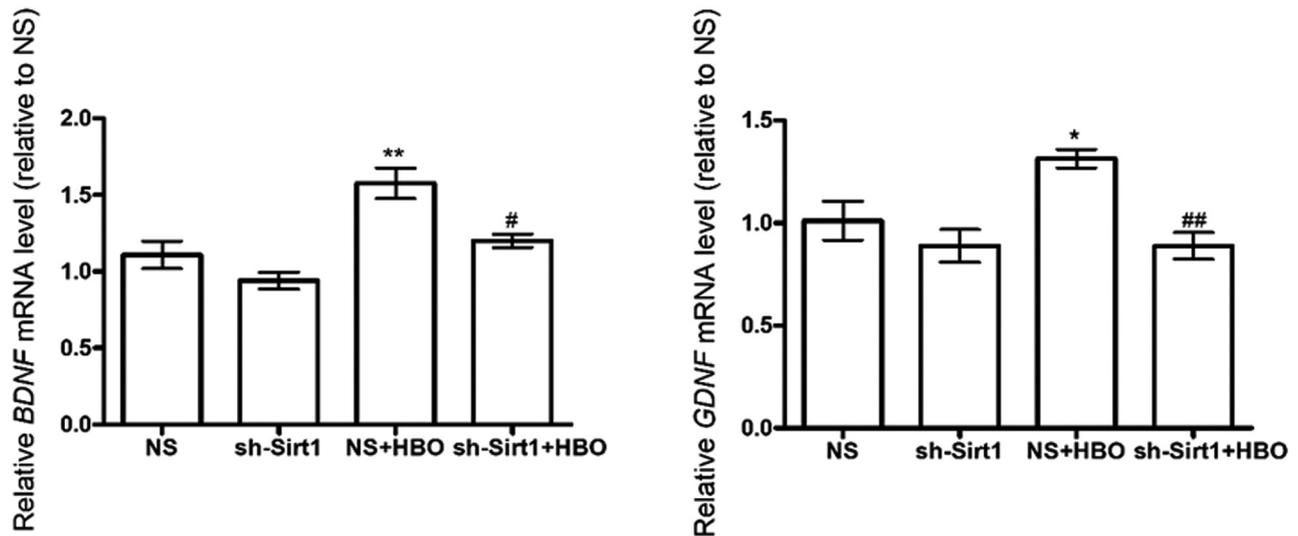


图2 shRNA 靶向下调 Sirt1 后各组小鼠 BDNF 和 GDNF 结果比较

注:与 NS 组相比,** $P<0.01$,与 NS+HBO 组相比,# $P<0.05$,与 NS 组相比,* $P<0.05$ 与 NS+HBO 组相比,## $P<0.01$ 。

Fig.2 Comparison of the results of BDNF and GDNF in each group after sirt1-targeted down-regulation by shRNA

Note: ** $P<0.01$, vs. NS; # $P<0.05$, vs. NS + HBO; * $P<0.05$, vs. NS; ## $P<0.01$, vs. NS + HBO.

Sirt1 在海马中高表达,主要参与神经元再生,学习记忆等过程。已有研究发现,特异性敲除 Sirt1 基因后可导致认知功能障碍^[26],而过表达 Sirt1 则发挥促认知功能^[27]。此外,有研究显示,Sirt1 过表达可以上调小鼠海马中 BDNF 和 GDNF 营养因子表达水平,增加神经元可塑性,改善 3xTg- 阿尔兹海默模型小鼠认知功能^[28]。BDNF 和 GDNF 是重要的脑源性神经营养因子,其与海马突触可塑性、学习、记忆等密切相关。已有研究证实,BDNF 信号通路在异氟烷诱导认知缺陷中发挥重要作用^[28,29]。有研究显示,体外循环术 POCD 患者 GDNF 减少^[30]。基础研究发现,血管性痴呆大鼠海马中 GDNF 表达下降,且与学习记忆功能的下降呈正相关^[31]。我们的研究也证实,高压氧预处理可以改善 POCD 小鼠 GDNF 表达的明显减少,发挥保护效应。而且慢病毒转染下调 Sirt1 抑制了 HPO-PC 对 POCD 的改善作用并阻断了 HPO-PC 对海马 BDNF 和 GDNF 的上调作用。

综上所述,本研究证实 HBO 预处理对小鼠 POCD 模型的记忆损伤具有神经保护作用,这可能与 Sirt1 调控 BDNF 和 GDNF 有关,为 HBO 在 POCD 防治中的应用提供了理论依据。不同氧分压和不同时间 HBO 对 POCD 的作用还有待在后续的研究中进一步观察。但本研究具有一定的局限性,未进行不同氧气压力或不同时间 HBO 干预对 POCD 的影响的检测,未对深层次 Sirt1 调控的详细的信号级联反应进行研究。

参考文献(References)

- [1] Selnes OA, Grega MA, Borowicz LM Jr, et al. Cognitive Outcomes Three Years After Coronary Artery Bypass Surgery: A Comparison of On-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery and Nonsurgical Controls[J]. Ann. Thorac. Surg. 2005, 79(4): 1201-1209
- [2] Soejima Y, Hu Q, Krafft PR, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning attenuates hyperglycemia-enhanced hemorrhagic transformation by

inhibiting matrix metalloproteinases in focal cerebral ischemia in rats [J]. Exp Neurol, 2013, 247: 737-743

- [3] 朱于临,王承海,魏福江,等. 高压氧预处理对老年髋关节置换手术患者术后认知功能的影响 [J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2012, 19(4): 242-244
- [4] 孙立. 高压氧预处理和后处理对老年大鼠术后认知功能障碍保护作用及机制研究[D]. 中国人民解放军医学院, 2014
- [5] 沙杜鹃,徐运. SIRT1 的神经保护机制[J]. 国际脑血管病杂志, 2009, 17(2): 144-148
- [6] Zhang Y, Anoopkumar-Dukie S, Arora D, et al. Review of the anti-inflammatory effect of SIRT1 and SIRT2 modulators on neurodegenerative diseases[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 867
- [7] Liara R, Matheus R. Sirtuin 1 and Alzheimer's disease: An up-to-date review[J]. Neuropeptides, 2018, 71: 54-60
- [8] Rada P, Pardo V, Mobasher MA, et al. SIRT1 Controls Acetaminophen Hepatotoxicity by Modulating Inflammation and Oxidative Stress[J]. Antioxid Redox Signal, 2017, 28(13): 1187-1208
- [9] 李满红. SIRT1 通过 BDNF-TrkB 通路介导硫化氢抗同型半胱氨酸诱导的认知功能损伤[D]. 湖南, 南华大学, 2014
- [10] Chen F, Zhou C, Yang Y, et al. GM1 Ameliorates Lead-Induced Cognitive Deficits and Brain Damage Through Activating the SIRT1/CREB/BDNF Pathway in the Developing Male Rat Hippocampus[J]. Biol Trace Elem Res, 2019, 190(2): 425-436
- [11] Sekine S, Uchino H. Mechanism of POD and POCD - Effect of other than anesthetics[J]. Anesthesia and Neurotoxicity, 2017: 151-167
- [12] Yu L, Zhang X, Wang X, et al. Regulation and molecular mechanism of histone acetylation modification in sevoflurane-induced POCD in mice [J]. Journal of King Saud University - Science, 2020, 32 (2): 1312-1318

- [13] 刘同帅. 脑源性神经营养因子介导的突触形态改变在 POCD 中的作用[D]. 山东, 青岛大学, 2018
- [14] 邓炎尧, 侯德仁, 田密, 等. AD 模型小鼠海马和小脑 A β 的沉积与相关 miRNAs 表达的变化 [J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(03): 323-328
- [15] 王冬婷, 杨彪. 老年患者术后认知功能障碍发生率及相关因素的多中心分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(21): 59
- [16] 刘克猛, 陈志强, 李大喜, 等. 不同年龄髋关节置换术患者术后谵妄与认知功能障碍发生情况及相关性研究 [J]. 临床医学工程, 2017, 24(07): 973-974
- [17] Lee BH, Chan JT, Kraeva E, et al. Isoflurane exposure in newborn rats induces long-term cognitive dysfunction in males but not females [J]. Neuropharmacology, 2014, 83: 9-17
- [18] Mason SE, Noel-Storr A, Ritchie CW. The Impact of General and Regional Anesthesia on the Incidence of Post-Operative Cognitive Dysfunction and Post-Operative Delirium: A Systematic Review with Meta-Analysis[J]. Journal of Alzheimers Disease, 2010, 22 Suppl 3(3): 67-79
- [19] 陈万里, 曲宁. 不同麻醉方式以及麻醉药物对 POCD 的影响及新进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(98): 110-111+114
- [20] Zhang B, Tian M, Zhen Y, et al. The Effects of Isoflurane and Desflurane on Cognitive Function in Humans [J]. Anesthesia & Analgesia, 2010, 114(2): 410-415
- [21] Belrose Jillian C, Noppens Ruediger R. Anesthesiology and cognitive impairment: a narrative review of current clinical literature [J]. BMC Anesthesiol, 2019, 19(1): 1-12
- [22] Hong-Qiang H, Mang-Qiao S, Fen X, et al. Sirt1 mediates improvement of isoflurane-induced memory impairment following hyperbaric oxygen preconditioning in middle-aged mice[J]. Physiol Behav, 2018, 195: 1-8
- [23] 张贵星, 王胜, 殷姜文, 等. 异氟醚后处理对局灶性脑缺血 - 再灌注大鼠海马神经损伤的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(01): 66-71
- [24] 滕培兰, 贾敏, 李斌, 等. 海马 RhoA-ROCK2 通路在老年小鼠术后认知功能障碍中的作用 [J]. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(06): 574-578
- [25] 王晨, 张宏, 沈浩. 麻醉药导致术后认知功能障碍的海马内机制研究进展[J]. 中国当代医药, 2018, 25(13): 20-23
- [26] Michan S, Li Y, Chou MM-H, et al. SIRT1 Is Essential for Normal Cognitive Function and Synaptic Plasticity [J]. Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience, 2010, 30(29): 9695-9707
- [27] Corpas R, Revilla S, Ursulet S, et al. SIRT1 Overexpression in Mouse Hippocampus Induces Cognitive Enhancement Through Proteostatic and Neurotrophic Mechanisms [J]. Mol Neurobiol, 2016, 54(7): 5604-5619
- [28] Wu J, Zhang M, Li H, et al. BDNF pathway is involved in the protective effects of SS-31 on isoflurane-induced cognitive deficits in aging mice[J]. Behav Brain Res, 2016, 305: 115-121
- [29] 孙虎, 陈晓芳, 王涛, 等. 异氟醚吸入麻醉对大鼠认知功能及海马组织中 BDNF、MMP-9、炎症因子表达的影响[J]. 山东医药, 2019, 59(26): 38-41
- [30] 陈怡霏, 段晓霞, 张官鹏, 等. 体外循环术 POCD 患者血清 GDNF、S100 β 和 A β 含量检测对病情评估的价值 [J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(01): 47-49
- [31] 闫光. 血管性痴呆模型大鼠海马中 GAP-43、GDNF 表达与学习记忆关系的研究[D]. 河南, 郑州大学, 2014

(上接第 4228 页)

- [29] Lin L, Jiang QP, Lin D. Expression of phosphoglycerate kinase 1 in endometrial carcinoma and its association with patients' outcome[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2018, 38(4): 471-476
- [30] Aggelis, Stavropoulos, Michail, et al. Expression of p53 and PTEN in human primary endometrial carcinomas: Clinicopathological and immunohistochemical analysis and study of their concomitant expression[J]. Oncology letters, 2019, 17(5): 4575-4589
- [31] Yanping L, Han S, Hongju M, et al. Expression of tumor suppressor programmed cell death 4 in endometrioid endometrial carcinomas and clinicopathological significance [J]. Oncology Letters, 2018, 15(6): 9369-9376