doi:10.11659/jjssx.08E020026

·综 述·

全身麻醉对昼夜节律的影响研究

任 倩,陈元敬,黄 河 (重庆医科大学附属第二医院麻醉科,重庆 400010)

[摘 要] 哺乳动物的昼夜节律生物钟是一种分子振荡表达循环,是生物在长年的演化过程中被自然选择出来的一种内源性计时机制,使生物能够预见环境的周期性改变。机体的多种行为和生理功能都表现出明显的昼夜节律现象,而生物钟的紊乱会严重影响机体的健康及生存。全身麻醉会扰乱昼夜节律,引起生物钟的改变。本研究通过回顾生物钟的大体分子机制,从分子水平和生理行为阐述麻醉对昼夜节律的潜在影响。

[关键词] 昼夜节律;生物钟;全身麻醉;光照;PER;丙泊酚;七氟烷;休息/活动节律
[中图分类号] R614.2 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-08-10

Advances in effect of general anesthesia on circadian rhythms

REN Qian, CHEN Yuan-jing, HUANG He (Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: The circadian clock of mammals is a molecular oscillatory expression cycle, which is an endogenous timing mechanism selected by nature during the evolution of organisms over a long period of time, and enables organisms to foresee the periodic changes of the environment. Many behaviors and physiological functions of the body are showing an obvious circadian rhythm phenomenon, and the disorder of the biological clock will seriously affect the health or survival of the body. Studies have shown that general anesthesia (GA) can disrupt circadian rhythms and cause changes of the biological clock, which indicates that anesthesia can cause circadian rhythm disorders in patients. This study retrospected the general molecular mechanism of the biological clock, to explain the potential effects of anesthesia on the circadian rhythm from the molecular level and physiological behavior.

Keywords: circadian rhythm; biological clock; general anesthesia; lighting; PER; propofol; sevoflurane; rest/activity rhythm

[基金项目] 重庆市教委科学技术研究项目(KJQN202000409)
[通信作者] 黄 河, E-mail:13708385559@163.com

[52] Zhou MW, Wang ZH, Chen ZY, et al. Advantages of early preventive ileostomy closure after total mesorectal excision surgery for rectal cancer: an institutional retrospective study of 123 consecutive patients[J]. Dig Surg, 2017, 34(4): 305-311. doi: 10.1159/000452676.

[53] Herrle F, Sandra-Petrescu F, Weiss C, et al. Quality of life and timing of stoma closure in patients with rectal cancer undergoing low anterior resection with diverting stoma: a multicenter longitudinal observational study[J]. Dis Colon Rectum, 2016, 59(4): 281-290. doi: 10.1097/DCR.0000000000000545.

[54] Choi YJ, Kwak JM, Ha N, et al. Clinical outcomes of ileostomy closure according to timing during adjuvant chemotherapy after rectal cancer surgery[J]. Ann Coloproctol, 2019, 35(4): 187-193. doi: 10.3393/ac.2018.10.18.1.

[55] Tulchinsky H, Shacham-Shmueli E, Klausner JM, et al. Should a loop ileostomy closure in rectal cancer patients be done during or after adjuvant chemotherapy? [J]. J Surg Oncol, 2014, 109(3): 266-269. doi: 10.1002/jso.23493.

[56] Dąbrowska AM, Słotwiński R. The immune response to surgery and infection[J]. Cent Eur J Immunol, 2014, 39(4): 532-537. doi: 10.5114/ceji.2014.47741.

[57] Chow A, Tilney HS, Paraskeva P, et al. The morbidity surrounding reversal of defunctioning ileostomies: a systematic review of 48 studies including 6,107 cases[J]. Int J Colorectal Dis, 2009, 24(6): 711-723. doi: 10.1007/s00384-009-0660-z.

[58] Park J, Angenete E, Bock D, et al. Cost analysis in a randomized trial of early closure of a temporary ileostomy after rectal resection for cancer (EASY trial)[J]. Surg Endosc, 2020, 34(1): 69-76. doi: 10.1007/s00464-019-06732-y.

[59] Gustafsson CP, Gunnarsson U, Dahlstrand U, et al. Loop-ileostomy reversal-patient-related characteristics influencing time to closure[J]. Int J Colorectal Dis, 2018, 33(5): 593-600. doi: 10.1007/s00384-018-2994-x.

[60] van Ommeren-Olijve SJ, Burbach JPM, Furnée EJB, et al. Risk factors for non-closure of an intended temporary defunctioning stoma after emergency resection of left-sided obstructive colon cancer[J]. Int J Colorectal Dis, 2020, 35(6): 1087-1093. doi: 10.1007/s00384-020-03559-1.

[61] van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR Ⅱ): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(3): 210-218. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70016-0.

[62] Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection *vs.* open resection of stage Ⅱ or Ⅲ rectal cancer on pathologic outcomes: the ACOSOG Z6051 randomized clinical trial[J]. JAMA, 2015, 314(13): 1346-1355. doi: 10.1001/jama.2015.10529.

[63] Knapp S. Diabetes and infection: is there a link? A mini-review[J]. Gerontology, 2013, 59(2): 99-104. doi: 10.1159/000345107.

(编辑:杨 颖)

昼夜节律是生物在长年的演化过程中被自然选择出来的一种内源性计时机制[1],因地球自转导致昼夜交替,1 个周期为 24 h。机体的许多基本生命活动都表现出明显的昼夜节律现象,如睡眠/觉醒、免疫调节等[2-3]。此外,在分子水平上,生物钟的基因和蛋白表达也在 1 个周期内振荡[4]。昼夜节律紊乱会严重影响机体的健康及生存。目前,尽管全身麻醉在临床上应用很普遍,但对于其作用机制尚不完全清楚。已有研究表明,麻醉能够影响生物钟及其核心成分表达和休息/活动节律的相位变化,从而引起昼夜节律紊乱[5]。但麻醉药物众多,各类麻醉药物对生物钟的基因和蛋白表达及生理行为的影响,以及分子水平和生理行为之间的联系还需要深入研究。因此,本研究将从分子水平和生理行为方面阐述麻醉对昼夜节律的潜在影响,探寻其可能的作用机制,为基础和临床研究提供参考。

1 昼夜节律的基本概念及分子机制

昼夜节律是生命对地球以 24 h 为周期的环境变化长期适应演化出来的内在计时机制[1],可以让生物更好地适应外界环境的变化。机体的许多行为和生理功能都表现出明显的昼夜节律现象,如睡眠/觉醒、摄食等自主活动以及血压、心率、体温、激素分泌、细胞代谢、细胞增殖、免疫调节等[2-3]。昼夜节律的紊乱会严重影响机体的健康及生存。

在分子水平上,哺乳动物昼夜节律的中心调控由 4 个重要的核心生物钟蛋白组成,包括 BMAL1、CLOCK、PERIOD(PER1、PER2、PER3)和 CRYPTOCHROME(CRY1、CRY2)[6-8]。转录—翻译反馈环路是生物钟调控网络的核心内容,由多种核心生物钟基因和钟控基因组成,主要包括细胞内正性调控元件 CLOCK、BMAL1 和负性调控元件 CRY、PER[1,9-11]。在哺乳动物中,转录因子 CLOCK 和 BMAL1 形成异二聚体,结合到生物钟基因 Per(包括 Per1、Per2、Per3)和 Cry(包括 Cry1、Cry2)上游启动子的 E-box 反应元件(序列 CACGTG)上,从而激活靶基因转录。当 PER 和 CRY 系列蛋白表达累积到一定程度,可从胞浆内转移至细胞核中,以 PER/CRY 异二聚体形式与 CLOCK/BMAL1 直接作用,从而抑制其转录活性。因此,在一个自身维持的周期中,BMAL1 的 mRNA 和蛋白含量与 PER 和 CRY 在反相中振荡。通常在没有任何外部刺激的情况下,一个完整的 PER: CRY/BMAL1: CLOCK 振荡周期约为24 h[4]。

哺乳动物的生物钟可分为中枢生物钟和外周生物钟,中枢生物钟位于下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus,SCN),可自主产生并维持昼夜节律[12];外周生物钟存在于心、肾、肝、脾等组织中,一方面受中枢生物钟直接或间接调控,另一方面又可独立于 SCN 控制而自主运行,调控与各组织特异性功能相关的基因表达。由于体内生物钟是在地球昼夜环境周期性的变化中进化形成,因此光照是影响生物钟节律最重要的因素。外界环境的光照信息是从视网膜直接投射到视交叉上核,导致视交叉上核神经元上的 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate,NMDA)受体被激活,引发细胞内信号级联,最终导致 Per 的转录[11]。因此,在光照时间内,PER 和 CRY 蛋白水平在视交叉上核中达到峰值,而在黑暗时间里,BMAL1 和 CLOCK 蛋白水平达到峰值[4]。

2 全身麻醉对生物钟分子成分表达的影响

全身麻醉已在临床上应用超过 150 年。但目前对全身麻醉的作用机制了解甚少,尤其是在靶细胞中由麻醉药物引起的分子事件及其对靶蛋白的影响。因此,确定麻醉对生物钟的影响不仅具有科学价值,而且还有重要的临床意义。有研究发现,临床上全身麻醉患者术后常出现睡眠障碍,而麻醉导致的生物钟紊乱可能是造成患者睡眠障碍的因素之一[4]。近年来也有研究表明,麻醉和睡眠可能有着共同的调节机制,尤其是和非快速眼动睡眠有共同的调节机制,麻醉药物可能通过激活或模拟内源性睡眠路径的活动起作用[13]。

一项研究表明,麻醉可以改变生物钟的常规指标,如皮质醇、褪黑激素、体温和休息/活动节律[5]。也有研究发现,不同的麻醉药物会导致不同的昼夜节律改变。但关于生物钟的指标如何受到全身麻醉的影响仍有争议。

在分子水平上,由正性调控元件和负性调控元件构成的反馈环路是生物钟最为核心的调节机制[1]。许多与生物钟有关的基因都会受到麻醉的影响,但作为生物钟核心回路组成成分之一的 Per2,是麻醉后大脑中唯一表达减少的基因[14-15]。Per2 存在于大脑的不同区域,但主要表达于视交叉上核[16]。

Kadota 等[16]研究发现,在光/暗周期和持续黑暗条件下,吸入七氟烷能可逆性地抑制视交叉上核中小鼠 Per2(mouse Per2,mPer2)的表达,在 8:00 ~ 12:00 使用七氟烷具有持久的效果,mPer2 表达模式在麻醉后的第 2 天仍然受到干扰;然而,在 16:00 ~ 20:00 或 00:00 ~ 4:00 使用七氟烷,麻醉后的小鼠和未处理的小鼠没有显著差异。说明 8:00 ~ 12:00 麻醉会抑制 mPer2 表达,导致 PER2 蛋白延迟积累,而 PER2 蛋白是 mPer2 转录的一个调节因子,并且可能会改变麻醉后第 2 天 mPer2 表达的时间模式;同时,在持续黑暗条件下 mPer2 抑制率高于在光/暗周期条件下,说明光照条件下能改变麻醉对 mPer2 表达的影响。因为光照是

视交叉上核中 mPer2 表达的一个主要诱导因子,可影响视交叉上核中神经肽的表达。已有研究表明,血管活性肠肽和促胃液素释放肽对视交叉上核中 mPer2 和 mPer1 表达节律的维持非常重要,即使在缺乏 Cry 基因而无正常转录—翻译反馈环路的视交叉上核中,神经元之间通过旁分泌神经肽能信号也能维持正常的昼夜节律[17-18]。因此,光照条件可能是通过改变这些肽类的活性进而干扰麻醉对 mPer2 表达的影响。七氟烷可能影响 mPer2 转录的活性,因为在肝中,mPer2 的表达需要在 mPer2 启动子区域有乙酰化组蛋白。已有药理实验表明,乙酰化组蛋白在视交叉上核中会诱发 mPer2 的表达[19]。另外,含有 PER2 蛋白的复合物会将某些类型的组蛋白脱乙酰酶带入细胞核,从而导致 mPer2 的抑制[20]。组蛋白乙酰化的作用是由 NPAS2 或 CLOCK 的组蛋白乙酰转移酶正性调节,而由 SIRT1 的组蛋白脱乙酰酶负性调节,其中 SIRT1 是由烟酰胺腺嘌呤二核苷酸$^+$(nicotinamide adenine dinucleotide$^+$,NAD^+)激活[21]。已有研究表明,在关灯后 11.5 ~ 15.5 h(主观早晨)对小鼠进行七氟烷麻醉后,NAD^+ 在视交叉上核中显著增加[22]。因此,七氟烷抑制 Per2 的转录有可能是通过增加 SCN 中 NAD^+ 的水平来激活组蛋白脱乙酰化,从而抑制 Per2 的转录[16]。

另外,Ben-Hamouda 等[23]研究发现,丙泊酚可导致小鼠昼夜时点 11 和昼夜时点 12 时视交叉上核中的 Per1 和 Per2 表达下降。已有研究表明,γ-氨基丁酸(Gamma aminobutyric acid,GABA)是昼夜节律系统的主要神经递质,GABA 能通过 GABA 受体的专一性抑制效应影响昼夜节律,而 GABA 受体的主要目标是挥发性麻醉药(如七氟烷和异氟醚)和丙泊酚[24]。GABAA 和 GABAB 受体拮抗剂的联合应用可以完全阻断七氟烷对生物荧光节律的作用,提示七氟烷能通过 GABA 信号转导抑制 Per2 的表达[25]。因此,GABA 激动剂类麻醉药物可能通过作用于 GABA 受体而影响 mPer2 的转录活性。

3 全身麻醉对休息/活动节律的影响

对于啮齿动物而言,不同的麻醉药物会对休息/活动节律产生不同的影响,如 GABA 激动剂七氟烷、异氟醚和丙泊酚都能对休息/活动节律产生不同的影响[14,26-27]。吸入七氟烷会导致小鼠休息/活动节律的相位延迟,且与给药时间无关[14];同为吸入麻醉药的异氟醚在静息期给药对小鼠静息—活动周期无影响,只有在小鼠活动期给药时才会使静息—活动周期提前 2 h[26];静脉麻醉药丙泊酚在小鼠休息/活动节律过渡点 2 h 左右腹腔注射会导致休息/活动节律相位提前 1 h[27]。NMDA 受体拮抗剂氯胺酮在大鼠静息期给药时可使相位提前 60 ~ 150 min,而在活跃期给药可使相位延迟 40 ~ 200 min[28]。说明麻醉药物的类型和给药时间都能对休息/活动节律产生不同的影响。为了解释麻醉药物的类型和给药时间的差异,需要进一步分析不同麻醉药物和给药时间对与生物钟有关成分表达的影响。以上诸多实验是在持续黑暗(内源性昼夜节律)环境中进行的,而临床实践中存在着许多环境条件(如光照)。因此,即使麻醉药物能在持续黑暗的实验室条件下干扰昼夜节律,其影响也可能被光照所掩盖,因为光是最强大的授时因子。Challet 等[27]研究发现在特定的实验室条件下(内源性昼夜节律/持续黑暗),于小鼠休息/活动节律过渡点 2 h 左右使用丙泊酚进行麻醉,会导致休息/活动节律相位提前 1 h。Dispersyn 等[29]在此基础上进行研究,发现在正常的光照条件(光/暗 = 12 h/12 h)下,麻醉后的第 1 天丙泊酚可导致休息/活动节律相位提前 60 ~ 80 min;在麻醉后的第2 天,仍然可观察到休息/活动节律相位提前 20 min;另外,在麻醉后的第 1 天和第 2 天,休息/活动节律的振幅变化幅度都较对照组降低;麻醉后第 1 天休息/活动节律周期的平均值下降。说明在正常的光/暗周期变化下,全身麻醉后的 48 h 内,丙泊酚会导致休息/活动节律的变化幅度降低,相位提前 1 h。这表明光/暗周期的存在并不能掩盖麻醉的相移效应。

生理行为节律除了受生物钟基因本身的调控外,也同样受其他通路的影响,如褪黑激素的分泌和体温节律均受肾上腺素能通路的调节[30]。因此,不能理所当然地认为麻醉对生物行为节律的影响是由于其对生物钟分子成分表达的影响。此外,麻醉对生物钟分子成分表达改变的研究主要集中在小鼠的不活跃期,而麻醉对休息/活动节律改变的研究主要集中在小鼠的活跃期,如果要研究二者之间的关联,需要完善分子与行为研究之间的一致性。

4 展望

麻醉能够影响生物钟核心成分的表达和休息/活动节律的相位变化,并且处在光/暗周期变化中和持续黑暗中的动物都可观察到麻醉对休息/活动周期节律的影响,表明光/暗周期的存在并不一定会掩盖麻醉的相移效应。此外,生物钟变化的方向、类型和程度可能取决于麻醉药物的类型、给药时间和其他授时因子的影响。尽管目前有充分的证据表明麻醉能改变生物钟分子成分的表达,但还不能确定其发生机制。因为由麻醉引起的生物钟和昼夜节律变化的机制复杂,不能从单一作用途径来解释。因此,研究麻醉药物影响生物钟的机制是有意义的,且需要更多的研究来确定麻醉对昼夜节律的影响。此外,目前多数研究只集中在

分析麻醉恢复后的短期影响,全身麻醉对长期昼夜节律的影响将是后续研究的方向。

[参考文献]

[1] Dunlap JC. Molecular bases for circadian clocks[J]. Cell, 1999, 96(2):271 - 290. doi:10.1016/s0092 - 8674(00)80566 - 8.

[2] Abbott SM, Reid KJ, Zee PC. Circadian rhythm sleep-wake disorders[J]. Psychiatr Clin North Am, 2015, 38(4):805 - 823. doi:10.1016/j.psc.2015.07.012.

[3] Dumbell R, Matveeva O, Oster H. Circadian clocks, stress, and immunity[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2016, 7:37. doi:10.3389/fendo.2016.00037.

[4] Poulsen RC, Warman GR, Sleigh J, et al. How does general anaesthesia affect the circadian clock? [J]. Sleep Med Rev, 2018, 37:35 - 44. doi:10.1016/j.smrv.2016.12.002.

[5] Rey G, Reddy AB. Connecting cellular metabolism to circadian clocks[J]. Trends Cell Biol, 2013, 23(5):234 - 241. doi:10.1016/j.tcb.2013.01.003.

[6] Kume K, Zylka MJ, Sriram S, et al. mCRY1 and mCRY2 are essential components of the negative limb of the circadian clock feedback loop[J]. Cell, 1999, 98(2):193 - 205. doi:10.1016/s0092 - 8674(00)81014 - 4.

[7] Gekakis N, Staknis D, Nguyen HB, et al. Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism[J]. Science, 1998, 280(5369):1564 - 1569. doi:10.1126/science.280.5369.1564.

[8] Zheng B, Albrecht U, Kaasik K, et al. Nonredundant roles of the mPer1 and mPer2 genes in the mammalian circadian clock[J]. Cell, 2001, 105(5):683 - 694. doi:10.1016/s0092 - 8674(01)00380 - 4.

[9] Kondratov RV, Chernov MV, Kondratova AA, et al. BMAL1-dependent circadian oscillation of nuclear CLOCK: posttranslational events induced by dimerization of transcriptional activators of the mammalian clock system[J]. Genes Dev, 2003, 17(15):1921 - 1932. doi:10.1101/gad.1099503.

[10] Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals[J]. Nature, 2002, 418(6901):935 - 941. doi:10.1038/nature00965.

[11] Fisk AS, Tam SKE, Brown LA, et al. Light and cognition: roles for circadian rhythms, sleep, and arousal[J]. Front Neurol, 2018, 9:56. doi:10.3389/fneur.2018.00056.

[12] Morin LP. The circadian visual system[J]. Brain Res Brain Res Rev, 1994, 19(1):102 - 127. doi:10.1016/0165 - 0173(94)90005 - 1.

[13] Franks NP, Zecharia AY. Sleep and general anesthesia[J]. Can J Anaesth, 2011, 58(2):139 - 148. doi:10.1007/s12630 - 010 - 9420 - 3.

[14] Anzai M, Iijima N, Higo S, et al. Direct and specific effect of sevoflurane anesthesia on rat Per2 expression in the suprachiasmatic nucleus[J]. PLoS One, 2013, 8(3):e59454. doi:10.1371/journal.pone.0059454.

[15] Mori K, Iijima N, Higo S, et al. Epigenetic suppression of mouse Per2 expression in the suprachiasmatic nucleus by the inhalational anesthetic, sevoflurane[J]. PLoS One, 2014, 9(1):e87319. doi:10.1371/journal.pone.0087319.

[16] Kadota K, Iijima N, Ohe-Hayashi Y, et al. Time-dependent repression of mPer2 expression in the suprachiasmatic nucleus by inhalation anesthesia with sevoflurane[J]. Neurosci Lett, 2012, 528(2):153 - 158. doi:10.1016/j.neulet.2012.07.061.

[17] Maywood ES, Chesham JE, O'Brien JA, et al. A diversity of paracrine signals sustains molecular circadian cycling in suprachiasmatic nucleus circuits[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(34):14306 - 14311. doi:10.1073/pnas.1101767108.

[18] Maywood ES, Reddy AB, Wong GK, et al. Synchronization and maintenance of timekeeping in suprachiasmatic circadian clock cells by neuropeptidergic signaling[J]. Curr Biol, 2006, 16(6):599 - 605. doi:10.1016/j.cub.2006.02.023.

[19] Naruse Y, Oh-hashi K, Iijima N, et al. Circadian and light-induced transcription of clock gene Per1 depends on histone acetylation and deacetylation[J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(14):6278 - 6287. doi:10.1128/MCB.24.14.6278 - 6287.2004.

[20] Duong HA, Robles MS, Knutti D, et al. A molecular mechanism for circadian clock negative feedback[J]. Science, 2011, 332(6036):1436 - 1439. doi:10.1126/science.1196766.

[21] Nakahata Y, Kaluzova M, Grimaldi B, et al. The NAD +-dependent deacetylase SIRT1 modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control[J]. Cell, 2008, 134(2):329 - 340. doi:10.1016/j.cell.2008.07.002.

[22] Ohe Y, Iijima N, Kadota K, et al. The general anesthetic sevoflurane affects the expression of clock gene mPer2 accompanying the change of NAD + level in the suprachiasmatic nucleus of mice[J]. Neurosci Lett, 2011, 490(3):231 - 236. doi:10.1016/j.neulet.2010.12.059.

[23] Ben-Hamouda N, Poirel VJ, Dispersyn G, et al. Short-term propofol anaesthesia down-regulates clock genes expression in the master clock[J]. Chronobiol Int, 2018, 35(12):1735 - 1741. doi:10.1080/07420528.2018.1499107.

[24] Albers HE, Walton JC, Gamble KL, et al. The dynamics of GABA signaling: revelations from the circadian pacemaker in the suprachiasmatic nucleus[J]. Front Neuroendocrinol, 2017, 44:35 - 82. doi:10.1016/j.yfrne.2016.11.003.

[25] Matsuo I, Iijima N, Takumi K, et al. Characterization of sevoflurane effects on Per2 expression using ex vivo bioluminescence imaging of the suprachiasmatic nucleus in transgenic rats[J]. Neurosci Res, 2016, 107:30 - 37. doi:10.1016/j.neures.2015.11.010.

[26] Kikuchi T, Tan H, Mihara T, et al. Effects of volatile anesthetics on the circadian rhythms of rat hippocampal acetylcholine release and locomotor activity[J]. Neuroscience, 2013, 237:151 - 160. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.01.062.

[27] Challet E, Gourmelen S, Pevet P, et al. Reciprocal relationships between general (Propofol) anesthesia and circadian time in rats[J]. Neuropsychopharmacology, 2007, 32(3):728 - 735. doi:10.1038/sj.npp.1301081.

[28] Mihara T, Kikuchi T, Kamiya Y, et al. Day or night administration of ketamine and pentobarbital differentially affect circadian rhythms of pineal melatonin secretion and locomotor activity in rats[J]. Anesth Analg, 2012, 115(4):805 - 813. doi:10.1213/ANE.0b013e3182632bcb.

[29] Dispersyn G, Pain L, Touitou Y. Circadian disruption of body core temperature and rest-activity rhythms after general (propofol) anesthesia in rats[J]. Anesthesiology, 2009, 10(6):1305 - 1315. doi:10.1097/ALN.0b013e3181a10225.

[30] Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions[J]. Endocr Rev, 1991, 12(2):151 - 180. doi:10.1210/edrv - 12 - 2 - 151.

(编辑:龙小芬)