doi:10.11659/jjssx.12E017028

·临床研究·

# 七氟醚联合氧化亚氮急诊吸入麻醉致脑功能下降与 CREB 相关信号通路的关系研究

谭 丹[1],杜志勇[2],陈 芳[2],周人杰[1],曾小琴[3] [1.陆军军医大学(第三军医大学)新桥医院急诊科,重庆 400037;2.陆军军医大学(第三军医大学)新桥医院麻醉科,重庆 400037;3.陆军军医大学(第三军医大学)新桥医院呼吸科,重庆 400037]

[摘 要] **目的** 探讨七氟醚联合氧化亚氮急诊吸入麻醉致脑功能下降与环腺苷酸应答元件结合蛋白(CREB)相关信号通路的关系。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2017 年 4 月我院急诊科收治的 442 例患者作为研究对象,按照麻醉方式的不同分为 3 组,吸入麻醉组患者 118 例,局部麻醉组患者 206 例,对照组 118 例,比较其血液中环磷酸腺苷(cAMP)含量,采用简易智力状态检查量表(MMSE)评分。同时,将 60 只大鼠随机分为麻醉组($n=30$)和对照组($n=30$),采用 Morris 水迷宫实验评价 2 组大鼠学习记忆功能,测定 cAMP、CREB 表达情况。**结果** 吸入麻醉组患者血液 cAMP 浓度、MMSE 评分较吸入前显著下降($P<0.05$);定位航行试验中,麻醉组大鼠找到平台时间较对照组长,穿越平台次数较对照组少,2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$);Western blot 检测结果显示麻醉组患者 cAMP、p-CREB 蛋白表达均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 七氟醚联合氧化亚氮吸入麻醉致脑功能下降或通过增加核内第二信使 CAMP/$Ca^{2+}$ 通路,介导 CREB 表达降低所致。

[关键词] 吸入麻醉;局部麻醉;术后认识功能障碍;七氟醚;氧化亚氮

[中图分类号] R614.2+1;R614.3 [文献标识码] A [收稿日期] 2017-12-13

## Relationship of impaired brain function after sevoflurane-nitrous oxide anesthesia and CREB signal pathway

TAN Dan[1], DU Zhi-yong[2], CHEN Fang[2], ZHOU Ren-jie[1], ZENG Xiao-qin[3] [1. Department of Emergency, Xinqiao Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing 400037, China; 2. Department of Anesthesiology, Xinqiao Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing 400037, China; 3. Department of Respiratory, Xinqiao Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing 400037, China]

**Abstract: Objective** To explore the relationship of impaired brain function after emergency inhalation anesthesia of sevoflurane combined with nitrous oxide and cyclic AMP response element binding protein (CREB) signal pathway. **Methods** A total of 442 patients who were admitted into our hospital from January 2014 to April 2017 were selected as the object of this study. And these patients were divided into 3 groups according to different anesthesia ways, namely the inhalation anesthesia group (118 cases), the local anesthesia group (206 cases), and the control group (118 cases). The blood cyclic adenosine monophosphate (cAMP) concentration were examined by the mini mental state examination (MMSE) score scale. At the same time, the 60 rats were randomly divided into the anesthesia group($n=30$) and the control group($n=30$). The learning and memory function of the two groups were evaluated by Morris water maze test, and the expressions of cAMP and CREB were measured. **Results** The blood cAMP concentration and MMSE score in the inhalation anesthesia group were significantly decreased after inhalation anesthesia($P<0.05$). In the place navigation test, rats of the anesthesia group cost much more time to find the platform compared with rats in the control group, and rats of the anesthesia group encountered less times of crossing the platform compared with rats in the control group, and the difference was significant ($P<0.05$). Western blot showed that patients of the anesthesia group had lower cAMP and expression of p-CREB protein, with significant difference ($P<0.05$). **Conclusion** Brain function decline after sevoflurane inhalation anesthesia combined with nitrous oxide may induced by increasing the nucleus of the second messenger CAMP/ $Ca^{2+}$ pathway and decreasing the expression of CREB.

**Keywords**: inhalation anesthesia; local anesthesia; postoperative cognitive dysfunction; sevoflurane; nitrous oxide

学习和记忆属于高等动物脑功能的一部分,研究表明麻醉患者脑功能损害时有发生,主要表现在空间记忆以及学习能力的下降[1],但对不同人群不同麻醉方式产生的效应的研究却较为有限,对分子机制的认识也较为局限。既往研究表明环腺苷酸应答元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)磷酸化与神经元的数量、功能、再生、凋亡密切相关[2],而记忆学习又受海马区神经元直接相调控,所以 CREB 或直接影响着学习和记忆的功能[3-5]。有文献报道环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)对细胞代谢的调节十分广泛,其反应蛋白 CREB 参与多条细胞代谢过程[6],然而 CREB 是否参与吸入麻醉所致的脑功能损害尚不明确。本研究通过临床试验和动物实验比较七氟醚联合氧化亚氮吸入麻

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30972964)

[通信作者] 曾小琴,E-mail:107284058@qq.com

醉后对 CREB 表达及空间学习记忆运动影响,探讨脑功能致损的潜在机制,同时对不同麻醉方式、不同麻醉人群以及麻醉时长做了初步研究,为七氟醚联合氧化亚氮吸入麻醉致脑功能下降提供可能的防治策略。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择我院急诊科 2014 年 1 月至 2017 年 4 月收治的 442 例患者,按照麻醉方式的不同分为 3 组。吸入麻醉组 118 例,其中男 60 例,女 58 例,年龄 17 ~ 78 岁,平均(42.2 ± 9.8)岁;体质量(62.3 ± 15.2)kg,身高(167.4 ± 8.8)cm。局部麻醉组 206 例,其中男 101 例,女 105 例,年龄 22 ~ 76 岁,平均(43.4 ± 6.9)岁,体质量(57 ± 9)kg,身高(162.5 ± 4.8)cm。对照组 118 例,其中男 64 例,女 54 例,年龄 19 ~ 77 岁,平均(44.2 ± 6.8)岁,体质量(67.3 ± 13.4)kg,身高(169.4 ± 9.1)cm。所有患者心肺功能良好,肝肾功能及电解质等各项检查均提示耐受麻醉及手术,排除重要脏器功能障碍、精神异常、感觉存在障碍、智力低下者。3 组患者比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

### 1.2 实验动物

实验大鼠购于第三军医大学动物实验中心,使用许可证号为 SYXK(渝)2012-0002,动物实验通过实验动物管理委员会批准并在第三军医大学动物实验中心完成。大鼠饲养置于 SPF 级动物房,室温 25 ℃,湿度 60%,食物灭菌。

### 1.3 实验试剂

兔抗鼠 cAMP、CREB、pCREB 单抗、β-actin 抗体(内参)以及 ELISA Kit 酶联免疫试剂盒购自美国 Santa Cruz biotechnology 公司,生物素化抗兔 IgG 抗体,购自北京方盛公司,蛋白浓度测定试剂盒、组织蛋白抽提试剂盒、BCA 显色试剂盒购自 Beyotime 上海分公司,PVDF 膜购自德国 MC 公司,蛋白上样缓冲 SDS-PAGE 液凝胶配制试剂盒、化学发光试剂盒、苯甲基磺酰氟(PMSF)均购自碧云天生物技术公司。

### 1.4 ELISA 法检查血液标本中 cAMP 表达情况

静脉穿刺获取入组人员外周血 5 mL 于抗凝管内,4 ℃保存,按 Innogenetics 公司生物诊断试剂人 cAMP ELISA 试剂盒说明书操作,450 nm 读取结果,Lowry 法计算目的蛋白含量。

### 1.5 Morris 水迷宫实验

所有动物实验操作均遵守第三军医大学动物管理委员会关于动物实验的相关规定。60 只 5 月龄大鼠随机分为麻醉组($n = 30$)和对照组($n = 30$)。麻醉组大鼠持续吸入 1.3% Sev 联合 50% $N_2O$ 4 h,对照组吸入 50% $O_2$ 4 h,流量 3 L/min。麻醉过程保留自主呼吸。大鼠 Morris 水迷宫主要设备包括:①1 个装有水的圆形水池,其直径 100 cm、高 50 cm,水深 25 cm,水温(26.0 ± 1.0)℃;②隐藏在水面下 1 cm 的透明平台(平台所在象限定义为四象限);③1 套图像自动采集和处理系统。水迷宫训练过程包括定位航行实验和空间探索。开始 3 d 让大鼠适应周围环境,每天将大鼠面向池壁随机从 4 个象限放入水中 4 次,通过摄像系统自动记录并应用相应软件分析其游泳轨迹,大鼠寻找平台的最大时限设定为 2 min,登台 5 s 视为成功找到隐蔽平台,摄像系统自动停止记录。平台停留 1 min,以提供时间让大鼠观察周围提示物,然后开始下一次训练。保证所有大鼠的训练间隔时间一致。如大鼠在 1 min 内未找到隐蔽平台,摄像系统自动停止记录,逃避潜伏期(自入水至寻找到隐蔽平台的时间)记为 1 min。空间探索实验分别在第 3 天、1 个月、3 个月进行去除平台,然后任选 2 个入水点将大鼠放入水池中,记录其在 1 min 内的游泳轨迹。取 2 次的平均值作为空间探索实验的结果。根据系统自动分析的结果,在空间探索实验中平台象限游泳距离占总距离百分比大于 30%,认为大鼠对提示物和平台空间位置关系形成记忆。

### 1.6 Western blot 检测 cAMP、CREB、pCREB 蛋白的表达

大鼠断头取脑,并研磨之后,充分裂解,BCA 法测定蛋白浓度及蛋白变性。选用 BCA 试剂盒,计算待测蛋白的浓度。计算浓度后充分变性,低温冰箱保存,根据检测出的蛋白浓度,配平各蛋白,蛋白电泳,转膜孵育一抗以及二抗。之后根据 BCA 说明书加入适量的发光液,进行曝光并采集图像,采用 Quantity One 软件进行灰度值分析,目的蛋白相对表达水平则通过目的蛋白的灰度值除以内参蛋白(本实验内参采用 β-actin)的灰度值的比值表示。

### 1.7 统计学分析

实验数据采用 SPSS 16.0,GraphPad Prism 进行处理,数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,3 组患者麻醉后 cAMP 浓度比较以及 MMSE 评分情况两两组间比较采用 LSD-$t$ 检验,其余均采用 $t$ 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$,$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 吸入麻醉组麻醉前与麻醉后血液中 cAMP 浓度比较以及 MMSE 评分情况

吸入麻醉组患者麻醉前与麻醉后比较,麻醉后血

液中 cAMP 浓度下降,差异具有统计学意义($P<0.05$);麻醉后定向力、记忆力、语言能力 MMSE 评分下降,差异具有统计学意义($P<0.05$);计算能力评分变化差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

**表 1 吸入麻醉组患者麻醉前后血液中 cAMP 浓度及 MMSE 评分($n=118$)**

| 时间 | cAMP 浓度 | MMSE 评分(分) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | (μg/ mL) | 定向力 | 记忆力 | 语言能力 | 计算能力 |
| 麻醉前 | 0.71 ±0.15 | 8.21 ±0.95 | 3.21 ±1.15 | 7.04 ±0.85 | 4.21 ±1.35 |
| 麻醉后 | 0.54 ±0.18 | 7.15 ±0.96 | 2.11 ±0.75 | 5.21 ±0.97 | 4.17 ±1.22 |
| $t$ | 7.881 | 8.525 | 8.703 | 15.413 | 0.238 |
| $P$ | 0.041 | 0.037 | 0.036 | 0.020 | 0.425 |

2.2 各组患者麻醉后 cAMP 浓度比较以及 MMSE 评分情况

吸入麻醉组麻醉后血液中 cAMP 浓度较局麻组和对照组比较均下降,差异具有统计学意义($P<0.05$),且麻醉后定向力、记忆力、语言能力 MMSE 评分下降,差异具有统计学意义($P<0.05$),计算能力评分变化差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 吸入麻醉患者中高龄组与低龄组 cAMP 浓度变化比较以及 MMSE 评分变化情况

高龄组患者(>50 岁)72 例与低龄组(<50 岁)46 例比较,高龄组液中 cAMP 浓度变化更大,差异具有统计学意义($P<0.05$);麻醉后定向力、记忆力、语言能力 MMSE 评分变化更大,差异具有统计学意义($P<0.05$),计算能力评分变化差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.4 吸入麻醉患者中长时间麻醉组与短时间麻醉组 cAMP 浓度以及 MMSE 评分变化情况

麻醉长时间组(>2 h)与短时间组(<2 h)比较,长时间组中 cAMP 浓度变化更大,差异具有统计学意义($P<0.05$);麻醉后定向力、记忆力、语言能力 MMSE 评分变化更大,差异具有统计学意义($P<0.05$),计算能力评分变化差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

**表 2 各组患者 cAMP 浓度及 MMSE 评分**

| 组别 | $n$ | cAMP 浓度(μg/mL) | MMSE 评分(分) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 定向力 | 记忆力 | 语言能力 | 计算能力 |
| 吸入麻醉组 | 118 | 0.54 ±0.18 *# | 7.15 ±0.96 *# | 2.11 ±0.75 *# | 5.21 ±0.97 *# | 4.17 ±1.22 |
| 局部麻醉组 | 206 | 0.74 ±0.16# | 8.83 ±0.93 | 3.52 ±1.01 | 7.85 ±0.92 | 4.43 ±0.97 |
| 对照组 | 118 | 0.76 ±0.15 | 8.79 ±0.78 | 3.82 ±0.81 | 8.03 ±1.21 | 4.37 ±0.86 |

*:与局部麻醉组比较,$P<0.05$;#:与对照组比较,$P<0.05$

**表 3 吸入麻醉患者中高龄组与低龄组 cAMP 浓度及 MMSE 评分变化情况**

| 组别 | $n$ | cAMP 浓度变化情况(μg/mL) | MMSE 评分变化情况(分) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 定向力 | 记忆力 | 语言能力 | 计算能力 |
| 高龄组 | 72 | −0.31 ±0.09 | −1.71 ±0.65 | −1.21 ±0.67 | −2.84 ±0.96 | −0.21 ±0.15 |
| 低龄组 | 46 | −0.12 ±0.07 | −0.55 ±0.36 | −0.61 ±0.35 | −1.07 ±0.87 | −0.17 ±0.12 |
| $t$ | | 13.618 | 12.652 | 6.575 | 11.213 | 1.523 |
| $P$ | | 0.023 | 0.025 | 0.048 | 0.028 | 0.184 |

**表 4 吸入麻醉患者中长时间组与短时间组 cAMP 浓度变化及 MMSE 评分变化**

| 组别 | $n$ | cAMP 浓度变化(μg/mL) | MMSE 评分变化(分) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 定向力 | 记忆力 | 语言能力 | 计算能力 |
| 长时间组 | 68 | −0.27 ±0.11 | −1.71 ±0.65 | −1.51 ±0.87 | −2.31 ±0.66 | −0.19 ±0.11 |
| 短时间组 | 50 | −0.13 ±0.08 | −0.55 ±0.36 | −1.01 ±0.75 | −1.21 ±0.67 | −0.18 ±0.13 |
| $t$ | | 7.633 | 11.536 | 6.703 | 8.889 | 0.451 |
| $P$ | | 0.41 | 0.027 | 0.047 | 0.035 | 0.365 |

2.5 水迷宫实验

在定位航行实验中,麻醉组大鼠找到平台的潜伏期比对照组找到平台时间(平台潜伏期)长,麻醉组穿越平台的次数比对照组大鼠少,麻醉组大鼠 2 min 内在水迷宫中的运动距离比对照组大鼠少,2 组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),且麻醉组各项指标变化呈时间相关性(表 5、6、7,图 1)。

**表 5 2 组大鼠 3 d 时平台潜伏期、越平台的次数、运动距离($n=30$,$\bar{x}\pm s$)**

| 组别 | 平台潜伏期(min) | 越平台的次数(次) | 运动距离(cm) |
|---|---|---|---|
| 麻醉组 | 68.01 ±7.89 | 9.03 ±1.82 | 1 351.68 ±141.81 |
| 对照组 | 32.21 ±5.25 | 16.61 ±3.51 | 1 751.03 ±181.49 |
| $t$ | 20.690 | 10.500 | 9.497 |
| $P$ | 0.015 | 0.030 | 0.034 |

**表 6　2 组大鼠 1 个月时平台潜伏期、越平台的次数、运动距离（$n=30, \bar{x} \pm s$）**

| 组别 | 平台潜伏期(min) | 越平台的次数(次) | 运动距离(cm) |
|---|---|---|---|
| 麻醉组 | 78.01 ±9.19 | 8.03 ±1.37 | 1 157.68 ±181.51 |
| 对照组 | 29.21 ±4.51 | 18.91 ±2.11 | 1 651.03 ±201.87 |
| $t$ | 26.110 | 11.478 | 9.954 |
| $P$ | 0.012 | 0.026 | 0.031 |

**表 7　2 组大鼠 3 个月时平台潜伏期、越平台的次数、运动距离（$n=30, \bar{x} \pm s$）**

| 组别 | 平台潜伏期(min) | 越平台的次数(次) | 运动距离(cm) |
|---|---|---|---|
| 麻醉组 | 87.51 ±8.15 | 6.21 ±1.54 | 911.51 ±151.82 |
| 对照组 | 30.21 ±5.58 | 17.65 ±2.91 | 1 798.03 ±191.53 |
| $t$ | 30.840 | 11.987 | 19.866 |
| $P$ | 0.010 | 0.026 | 0.016 |

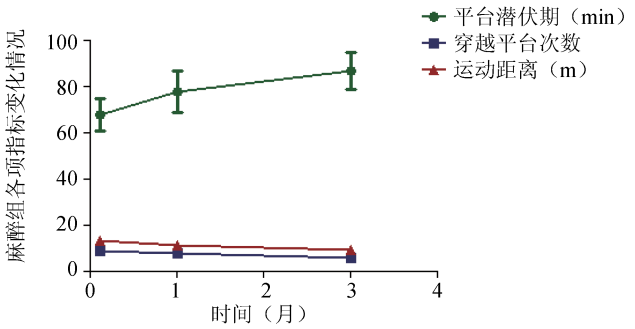
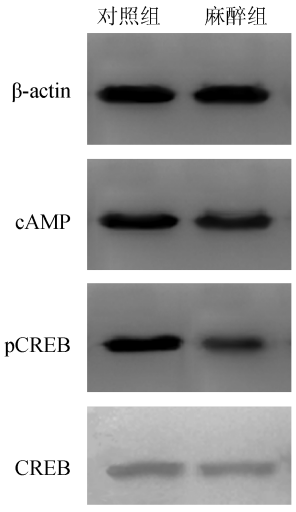



**图 1　麻醉组各项指标变化情况**

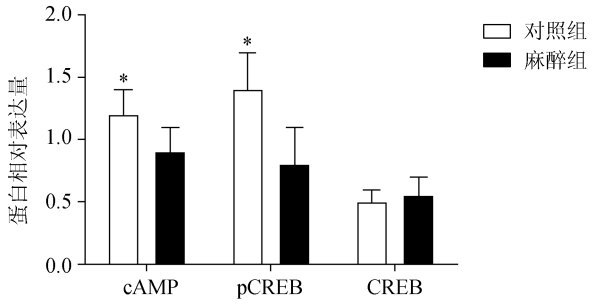
### 2.6　Western blot 检测 cAMP、pCREB、CREB 蛋白相对表达水平

Western blot 检测结果显示麻醉组大鼠 cAMP、pCREB 蛋白相对表达水平均低于对照组，差异具有统计学意义（$P<0.05$），2 组 CREB 表达无差异（图 2、图 3）。




β-actin 为内参对照

**图 2　2 组大鼠 cAMP、pCREB、CREB 蛋白表达情况**




*：与麻醉组比较，$P<0.05$

**图 3　2 组大鼠 cAMP、pCREB、CREB 蛋白表达情况定量分析**

## 3　讨论

术后认知功能障碍是麻醉后一种常见的并发症，但其发生与麻醉方式、计量、时间的关系并不十分明确，其发病机制也有待进一步研究。神经细胞凋亡、半胱天冬酶的激活、神经变性、Aβ 的沉积、cAMP-CREB-AKT 通路的抑制都与阿尔兹海默症的发生相关，都参与了脑功能的调节[7]，其中 CREB 是细胞核内的转录因子蛋白的重要成员，参与了 cAMP-CREB-AKT 偶联信号通路的激活，通过对 ser133 位点磷酸化的调控使其发挥调控作用，增强了神经元钠/钾-ATP 泵的活性，达到增强神经元兴奋性，提高学习记忆能力[8]，此外该通路还能促进神经元间突触联系形成，增加特异性突触偶联加强中枢神经系统的传导、储存。有研究表明抑制 CREB 表达，对大鼠长期记忆起到显著抑制作用，但短期记忆仍相对完整[9-10]，这是因为磷酸化 CREB（p-CREB）能在 mRNA 调控下，转录并编码蛋白，其中一部分对维持学习和长期记忆有明显作用[11]。本研究发现吸入麻醉组患者麻醉前后比较，麻醉后血液中 cAMP 浓度下降、定向力、记忆力、语言能力 MMSE 评分下降且差异显著，计算能力评分差异不显著，这就证实七氟醚、氧化亚氮等吸入性麻醉药物确实能降低体内 cAMP 浓度，并直接影响定向力、记忆力、语言能力，也就是说麻醉药物可能导致了体内 cAMP 浓度改变，cAMP-CREB-AKT 偶联信号通路可能参与到了脑功能的调控。同时，吸入麻醉组血液中 cAMP 浓度较另两组下降、麻醉后定向力、记忆力、语言能力 MMSE 评分下降且差异显著，由此可见七氟醚、氧化亚氮等吸入性麻醉药物可能是下调 cAMP 的关键因素，其效果较其他麻醉方式更显著，且患者年龄越大，麻醉时间越长，cAMP 的下降及脑功能损害也越严重。动物实验发现麻醉组大鼠找到平台的潜伏期比对照组找到平台时间长，穿越平台的次数及运动距离却比对照组少且麻醉组各项指标变化呈时间相关性，

提示吸入麻醉所致的脑功能损害随时间推移损害加重。Western blot 检测结果显示麻醉组 cAMP、pCERB 蛋白相对表达水平均低于对照组,这可能与 CAMP/CREB 信号通路减弱,导致 pCREB 促进新生神经细胞的增殖与发育成熟的过程相关[12-13]。综上所述七氟醚联合氧化亚氮急诊吸入麻醉致脑功能下降与受麻醉者的年龄以及接受麻醉时间相关,而致脑功能下降的原因可能是增加了核内第二信使 CAMP 的水解,从而导致其介导的 CREB 蛋白发生磷酸化水平降低。故在临床治疗过程中,对于不同的受麻醉群体,应当尽量选择更合理的麻醉方式,尤其老年患者应尽量缩短其麻醉时间[14]。而麻醉后脑功能障碍是否能通过人为对 cAMP-CREB-AKT 偶联信号通路的干预而发生逆转也是值得研究的方向。

## [参考文献]


[1] Zhou Q,Zhou P,Wang AL,et al. The primed SNARE-complexin-synaptotagmin complex for neuronal exocytosis [J]. Nature, 2015, 525 (7567):62. doi. 10. 1038/nature23484.

[2] Y Tang,X Yu,B Zhou,D Lei,et al. Short-term cognitive changes after surgery in patients with unilateral mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis[J]. J Clin Neurosci,2014,21(8): 1413 - 1418. doi:10. 1016/j. jocn. 2013. 12. 018.

[3] Brightwell JJ,Smith CA,Neve RL,et al. Long-term memory for place learning is facilitated by expression of camp response element-binding protein in the dorsal hippocampus[J]. Learn Mem,2007,14(3):195 - 199. doi. 10. 1101/lm. 395407.

[4] Li YF,Huang Y,Amsdell SL,et al. Antidepressant and anxiolytic-like effects of the phosphodiesterase-4 inhibitor rolipram on behavior depend on cyclic amp response element binding protein-mediated neurogenesis in the hippocampus [J]. Neuropsychopharmacology, 2009, 34 (11): 2404 - 2419. doi:10. 1038/npp. 2009. 66.

[5] Otmakhov N,Khibnik L,Otmakhova N,et al. Forskolin-induced Itp in the cal hippocampal region is nmda receptor dependent[J]. Neurophysiol,2004,91(5):1955 - 1962. doi:10. 1152/jn. 00941. 2003.

[6] Lonze BE,Riccio A,Cohen S,et al. Apoptosis,axonal growth defects,and degeneration of peripheral neurons in mice lacking creb[J]. Neuron, 2002,34(3):371 - 385. doi:10. 1016/S0896 - 6273(02)00686 - 4.

[7] Vlisides P,Xie Z. Neurotoxicity of general anesthetics:an update[J]. Curr Pharm Des, 2012, 18 (38): 6232 - 6240. doi: 10. 2174/138161212803832344.

[8] Guo J,Wang H,Wang Q,et al. Expression of pCREBand activity dependent miR132 in temporal lobe epilepsy[J]. Int J Clin Exp Med, 2014,7(5):1297 - 1306.

[9] Carlezon WA Jr,Duman RS,Nestler EJ. The many faces of creb[J]. Neurosci,2005,28(8):436 - 445.

[10] Brightwell JJ,Smith CA,Countryman RA,et al. Hippocampal overexpression of mutant creb blocks loner term,but not short-term memory for a socially transmitted food preference [J]. Learn Mem, 2005, 12(1):12 - 17. doi:10. 1101/lm. 85005.

[11] Fujioka T,Fujioka A,Duman RS. Activation of maturation of newborn neurons in adult hippocampus camp signaling facilitates the morphological[J]. Neurosci,2004,24(2):319 - 328. doi:10. 1523/JNEUROSCI. 1065. 03. 2004.

[12] Dong Y,Wu X,Zhang G,et al. Isofluranefacilitates synaptic NMDA receptor endocytosis in mice primary neurons[J]. CurrMolMed,2013, 13(4):488 - 498. doi:10. 2174/1566524011313040003.

[13] Liu J,Wang P,Zhang X,et al. Effects of different concentration and duration time of isoflurane on acute and long-term neurocognitve function of young adult C57BL/6 mouse[J]. Int J ClinExpPathol,2014, 7(9):5828 - 5836.

[14] 张 英,陈 杰,文欣荣,等.2 种麻醉方式对老年腔隙性梗死患者术后知期认识功能的影响[J]. 局解手术学杂志,2016,25(11): 841 - 843. doi:10. 11659/jjssx. 06E016017.


(编辑:左艳芳)