

· 实验研究 ·

七氟醚麻醉通过 c-fos 和神经振荡影响小鼠苏醒期恐惧记忆

王超然 张慧 蔡雪纯 高梅

【摘要】 目的 探讨 c-fos 和神经振荡在七氟醚麻醉小鼠苏醒期恐惧记忆中的作用。方法 选择 SPF 级雄性成年 C57BL/6 小鼠 270 只, 8~10 周龄, 体重 18~24 g。将小鼠随机分为三组: A 组吸入 2.5% 七氟醚麻醉 2 h; B 组吸入 2.5% 七氟醚麻醉 6 h; C 组吸入 2.5% 七氟醚麻醉 2 h, 连续 3 d, 每组 90 只。所有小鼠先进行恐惧条件实验训练, 训练后 1 d 进行相应的七氟醚麻醉处理, 记录麻醉停止到翻正反射出现(苏醒)的时间。于麻醉前 30 min (T_0)、翻正反射出现后 5 min (T_1)、30 min (T_2) 和 60 min (T_3) 对小鼠进行恐惧条件实验测试, 记录冻结时间百分比。于 T_0 、 T_1 时进行旷场试验, 记录小鼠运动总路程和在中心区域停留时间。A 组随机另取 6 只小鼠于麻醉前 1 周在海马组织植入微电极, 后将小鼠放回原来的笼子恢复 1 周, 于 T_0 — T_3 时记录 Delta、Theta、Alpha、Beta 和 Gamma 波相对能量值。于 T_0 — T_3 时采用免疫荧光法检测海马组织 c-fos 阳性细胞数, 采用 Western blot 法记录海马组织 c-fos 蛋白相对含量。结果 与 T_0 时比较, T_1 时 A 组和 B 组冻结时间百分比明显升高 ($P < 0.05$), B 组中心区域停留时间明显缩短 ($P < 0.05$)。B 组停止麻醉到翻正反射出现的时间明显长于 A 组 ($P < 0.05$), T_1 时冻结时间百分比明显低于 A 组 ($P < 0.05$), T_1 时中心区域停留时间明显短于 A 组 ($P < 0.05$)。C 组停止麻醉到翻正反射出现的时间明显短于 B 组 ($P < 0.05$), T_1 时冻结时间百分比明显低于 A 组和 B 组 ($P < 0.05$), T_1 时中心区域停留时间明显长于 B 组 ($P < 0.05$)。与 T_0 时比较, A 组 T_1 时 Theta 波和 T_1 、 T_2 时 Gamma 波相对能量值明显升高 ($P < 0.05$), T_1 时海马 CA1 区 c-fos 阳性细胞数明显增多 ($P < 0.05$), T_1 时海马组织 c-fos 蛋白相对含量明显升高 ($P < 0.05$)。与 T_1 时比较, A 组 T_3 时 Theta 波和 T_2 、 T_3 时 Gamma 波相对能量值明显降低 ($P < 0.05$), T_2 、 T_3 时海马 CA1 区 c-fos 阳性细胞数明显减少 ($P < 0.05$)。结论 c-fos 表达上调和神经振荡增强参与单次短时间吸入七氟醚增强小鼠苏醒短时间内恐惧记忆的过程, 但这一效应随着苏醒后时间的延长而逐渐消失。

【关键词】 七氟醚; 苏醒期; 恐惧记忆; c-fos; 神经振荡

Sevoflurane anesthesia affects fear memory of mice in recovery period through c-fos and neural oscillation WANG Chaoran, ZHANG Hui, CAI Xuechun, GAO Mei. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: GAO Mei, Email: drgaomei@njmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the effect of c-fos and neural oscillation on fear memory in sevoflurane-anesthetized mice in recovery period. **Methods** A total of 270 SPF male adult C57BL/6 mice were selected, aged 8–10 weeks, weighing 18–24 g. Mice were randomly divided into three groups: group A inhaled 2.5% sevoflurane for 2 hours, group B inhaled 2.5% sevoflurane for 6 hours, group C inhaled 2.5% sevoflurane for 3 days, 2 hours each day, 90 mice in each group. All mice were trained by fear conditioning test, and sevoflurane anesthesia was performed 1 day after training, and the time from the end of anesthesia to the positive righting reflex (awakening) was recorded. Fear conditioning test was performed 30 minutes before anesthesia (T_0), 5 minutes (T_1), 30 minutes (T_2), 60 minutes (T_3) after positive righting reflex, and the percentage of freezing time was recorded. Open field test was carried out at T_0 and T_1 , and the total distance of movement and time in the central area were recorded. Another 6 mice in group A were implanted with microelectrodes in the hippocampus one week before anesthesia, and then put back to the original cage for one week to recovery. The relative powers of delta, theta, alpha, beta, and gamma waves were recorded at T_0 – T_3 . The number of c-fos positive cells in hippocampus was detected by immunofluorescence method at T_0 – T_3 . Western blot was used to record the relative expression of c-fos protein in

DOI: 10.12089/jca.2022.04.015

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金(82001153)

作者单位: 210029 南京医科大学第一附属医院麻醉科(王超然、蔡雪纯、高梅); 东南大学附属中大医院麻醉科(张慧)

通信作者: 高梅, Email: drgaomei@njmu.edu.cn

hippocampus at T_0 - T_3 . **Results** Compared with T_0 , the percentage of freezing time in groups A and B were significantly increased at T_1 ($P < 0.05$), time in the central area was significantly shortened in group B ($P < 0.05$). Compared with group A, the time from the end of anesthesia to the positive righting reflex was significantly prolonged in group B ($P < 0.05$), the percentage of freezing time at T_1 was significantly decreased in group B ($P < 0.05$), time in the central area at T_1 was significantly shortened in group B ($P < 0.05$). The time from the end of anesthesia to the positive righting reflex in group C was significantly shorter than that in group B ($P < 0.05$), and the percentage of freezing time at T_1 in group C was significantly lower than that in groups A and B ($P < 0.05$), and time in the central area at T_1 in group C was significantly longer than that in group B ($P < 0.05$). Compared with T_0 , the relative powers of Theta wave at T_1 and the relative powers of Gamma wave at T_1 and T_2 in group A were significantly increased ($P < 0.05$), the number of c-fos positive cells in hippocampus CA1 was area at T_1 significantly increased in group A ($P < 0.05$), the relative expression of c-fos protein in hippocampus at T_1 was significantly increased in group A ($P < 0.05$). Compared with T_1 , the relative powers of Theta wave at T_3 and the relative powers of Gamma wave at T_2 and T_3 in group A were significantly decreased ($P < 0.05$), the number of c-fos positive cells in hippocampus CA1 area at T_2 and T_3 significantly were decreased in group A ($P < 0.05$). **Conclusion** The up-regulation of c-fos expression and the enhancement of neural oscillation may be involved in the process of a single short-duration inhalation of sevoflurane in strengthening fear memory in anesthesia recovery period within a short period of time, and this effect disappeared gradually with the extension of time after awakening.

【Key words】 Sevoflurane; Recovery period; Fear memory; c-fos; Neural oscillation

新生乳鼠在出生后早期暴露于吸入性麻醉药物后, 可因神经变性导致学习障碍^[1-3]。然而, 吸入性麻醉药物对成年啮齿动物的影响尚有争议^[4-6]。c-fos 是一种活动依赖性激活的即早基因(immediate early gene, IEG), 其表达升高通常作为神经元激活的指标^[7]。恐惧条件反射是联想学习的一种形式, 恐惧记忆的形成和持久性与 c-fos 表达有关^[8-9]。神经振荡在大脑高级功能中发挥重要作用, 其中, 海马组织 Theta 和 Gamma 振荡活动增强是记忆编码和检索的重要标志^[10]。本实验研究拟探讨 c-fos 和神经振荡在七氟醚麻醉小鼠苏醒期恐惧记忆中的作用。

材料与方法

实验动物 本实验研究通过南京医科大学动物护理和使用委员会的批准(IACUC-2101021), 实验动物许可证号: 220202974。选择 SPF 级雄性成年 C57BL/6 小鼠, 8~10 周龄, 体重 18~24 g。小鼠饲养在 12 h/12 h 的明/暗周期环境中, 自由饮食水, 饲养环境温度为 23~25 °C, 湿度为 45%~65%, 适应性饲养 2 周。

实验分组与处理 将小鼠随机分为三组: A 组吸入 2.5% 七氟醚麻醉 2 h; B 组吸入 2.5% 七氟醚麻醉 6 h; C 组吸入 2.5% 七氟醚麻醉 2 h, 连续 3 d。

恐惧条件实验 所有小鼠于 9:00—15:00 在安静房间内行恐惧条件实验训练, 小鼠被放置在条件室(30 cm×30 cm×45 cm) 不锈钢电击网格板上。适应 3 min 后, 给予声音刺激(20 s, 70 dB, 3 000 Hz),

在声音刺激的最后 1 s 同时给予电击(1 s, 0.75 mA), 重复 3 次。随后在条件室停留 1 min 后将小鼠送回原饲养笼。训练后 1 d, A 组、B 组和 C 组分别予以相应的七氟醚麻醉, 记录麻醉停止到翻正反射出现(苏醒)的时间(C 组在第 3 天麻醉结束后记录)。于麻醉前 30 min(T_0)、翻正反射出现后 5 min(T_1)、30 min(T_2) 和 60 min(T_3) 对小鼠进行恐惧条件实验(C 组在第 3 天麻醉前后进行), 将小鼠置于无任何刺激的条件室内 5 min, 由计算机自动监控冻结过程, 记录冻结时间百分比。

旷场实验 于 T_0 、 T_1 时进行旷场实验(C 组 T_0 在第 1 天麻醉前进行, T_1 在第 3 天麻醉结束后进行)。小鼠单独置于旷场(40 cm×40 cm×40 cm) 中心, 允许其自由探索 5 min, 由电脑自动记录小鼠运动总路程和在中心区域停留时间。

在体电生理学 A 组随机另取 6 只小鼠予 1% 戊巴比妥钠 100 mg/kg 麻醉后固定在立体定向装置中, 电热毯保温。切除肌肉、筋膜组织和骨膜, 暴露颅骨后, 于海马组织 CA1 区的三维坐标(DP, -2.0 mm; ML, ±1.5 mm; DV, -1.5 mm) 取自小鼠大脑图谱^[10]。在 CA1 区上方的颅骨上钻出一个 3 mm×3 mm 的窗口, 充分暴露皮质。采用 8 通道微电极(35 μm 镍铬合金, 电极间距 300 μm) 通过窗口缓慢向下移动, 到达预定位置后石蜡封窗, 牙胶将电极固定在颅骨表面完成电极植入。将小鼠放回原笼恢复 1 周, 于 T_0 — T_3 时记录 Delta、Theta、Alpha、Beta 和 Gamma 波相对能量值。所有数据采用 NeuroExplorer 5 分析, 波段过滤如下: Delta (0.5~3 Hz),

Theta(4~7 Hz), Alpha(8~13 Hz), Beta(14~29 Hz) 和 Gamma(30~140 Hz)。

免疫荧光染色 A 组小鼠分别于 T₀—T₃ 时行为学测试结束后予 1% 戊巴比妥钠 100 mg/kg 麻醉。经心脏灌注磷酸盐缓冲液, 随后再灌注 4% 多聚甲醛溶液 15 min。埋入最佳切割温度复合物后将脑组织储存在 -80 °C。用低温恒温器将脑组织切成 30 μm 的切片, 用 10% 牛血清白蛋白在室温下封闭 2 h, 加入小鼠抗 c-fos(sc-166940, 1:50) 抗体 4 °C 过夜。PBST 洗涤后用 coralite 488 标记山羊抗小鼠(SA00013-1, 1:500) 室温孵育 2 h。PBST 洗涤后 DAPI 室温下反染色 3 min, 安装在玻璃载片上。采用激光共聚焦显微镜 20 倍镜在恒定光强下拍摄海马组织 CA1、CA3 和 DG 区显微照片, 计算海马组织 CA1、CA3 和 DG 区 c-fos 阳性细胞数。

Western blot 法 A 组于 T₀—T₃ 时行为学测试结束后处死小鼠。取小鼠海马组织提取蛋白, 12 000 r/min, 离心 20 min, 保存上清液, 采用 BCA 蛋白测定法测定蛋白浓度。将蛋白样品溶解在 5×SDS-PAGE 上样缓冲液中, 煮沸 10 min。采用 15% SDS-PAGE 凝胶电泳, 将蛋白转移到 PVDF 膜上, 5% 牛血清白蛋白室温阻断 2 h, 加入小鼠抗 c-fos(sc-166940, 1:1 000) 和兔抗 GAPDH(10494-1-AP, 1:10 000) 4 °C 过夜。TBST 洗涤后加入二抗兔 IgG(GB23303, 1:3 000) 和抗小鼠 IgG(cb23301, 1:3 000) 孵育静置 2 h。在 TBST 中再次洗涤, 将超敏型 ECL 溶液滴在膜上, 化学发光曝光条带。采用 Image J 计算海马组织 c-fos 蛋白相对含量。

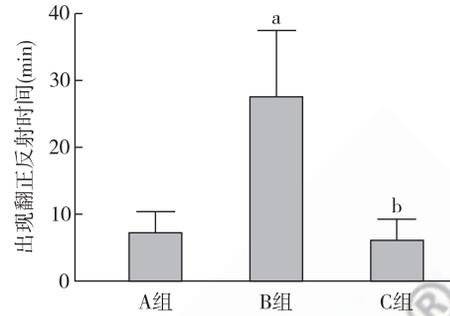
统计分析 采用 GraphPad Prism 7 进行统计分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组间比较采用单因素方差分析, 组内比较采用重复测量数据方差分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

停止麻醉到翻正反射出现的时间 B 组停止麻醉到翻正反射出现的时间明显长于 A 组(P<0.05), C 组停止麻醉到翻正反射出现的时间明显短于 B 组(P<0.05)(图 1)。

冻结时间百分比 与 T₀ 时比较, T₁ 时 A 组和 B 组冻结时间百分比明显升高(P<0.05)。T₁ 时 B 组和 C 组冻结时间百分比明显低于 A 组, C 组冻结时间百分比明显低于 B 组(P<0.05)。T₀、T₂ 和 T₃ 时三组冻结时间百分比差异无统计学意义(表 1)。

运动总距离和中心区域停留时间 与 T₀ 时比



注:与 A 组比较,^aP<0.05;与 B 组比较,^bP<0.05

图 1 三组小鼠停止麻醉到出现翻正反射时间的比较

表 1 三组小鼠不同时点冻结时间百分比的比较(% $\bar{x}\pm s$)

组别	只数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
A 组	90	20.5±6.2	65.7±11.5 ^a	27.2±13.1	21.7±10.7
B 组	90	18.4±6.4	50.0±14.3 ^{ab}	29.5±15.0	15.9±9.6
C 组	90	17.6±9.3	20.9±8.9 ^{bc}	15.1±7.2	14.3±7.9

注:与 T₀ 比较,^aP<0.05;与 A 组比较,^bP<0.05;与 B 组比较,^cP<0.05

较, T₁ 时 B 组中心区域停留时间明显缩短(P<0.05)。T₁ 时 B 组中心区域停留时间明显短于 A 组(P<0.05), C 组中心区域停留时间明显长于 B 组(P<0.05)。T₀、T₁ 时三组运动总距离差异无统计学意义, T₀ 时三组中心区域停留时间差异无统计学意义(表 2)。

表 2 三组小鼠 T₀、T₁ 时运动总距离和中心区域停留时间的比较($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	只数	T ₀	T ₁
运动总距离(m)	A 组	15	22.4±4.1	23.2±3.9
	B 组	15	23.2±4.5	22.3±3.2
	C 组	15	23.8±3.9	22.7±3.0
中心区域时间(s)	A 组	15	21.5±11.2	15.8±7.8
	B 组	15	20.3±10.5	9.4±5.8 ^{ab}
	C 组	15	20.8±10.9	14.9±7.6 ^c

注:与 T₀ 比较,^aP<0.05;与 A 组比较,^bP<0.05;与 B 组比较,^cP<0.05

海马组织 与 T₀ 时比较, A 组 T₁ 时 Theta 波和 T₁、T₂ 时 Gamma 波相对能量值明显升高(P<0.05)。与 T₁ 时比较, A 组 T₃ 时 Theta 波和 T₂、T₃ 时 Gamma 波相对能量值明显降低(P<0.05)。CA1 区各波段相对能量值 T₀—T₃ 时 A 组 Delta、Alpha 和 Beta 波相对能量值差异无统计学意义(图 2—6)。

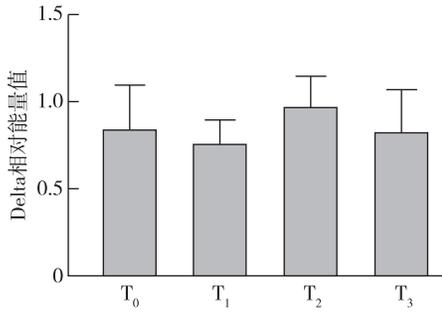
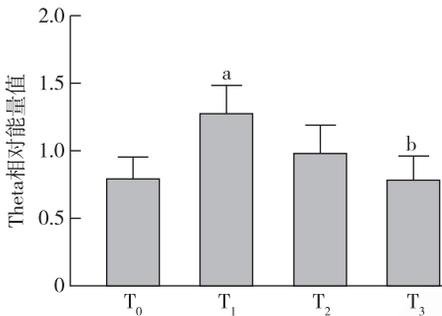


图 2 A 组小鼠不同时点在体电生理 Delta 波相对能量值的比较



注:与 T₀ 比较,^a*P*<0.05;与 T₁ 比较,^b*P*<0.05

图 3 A 组小鼠不同时点在体电生理 Theta 波相对能量值的比较

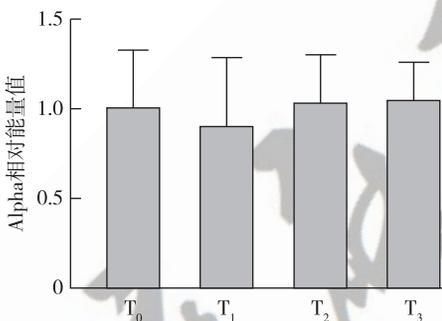


图 4 A 组小鼠不同时点在体电生理 Alpha 波相对能量值的比较

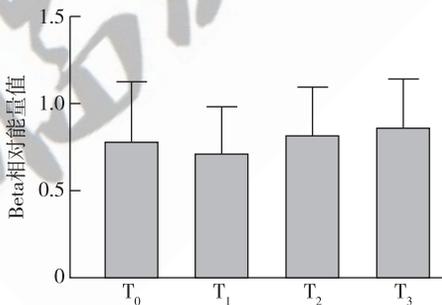
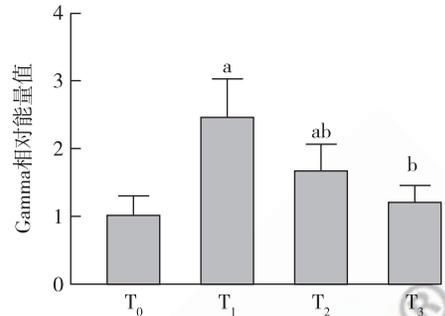


图 5 A 组小鼠不同时点在体电生理 Beta 波相对能量值的比较



注:与 T₀ 比较,^a*P*<0.05;与 T₁ 比较,^b*P*<0.05

图 6 A 组小鼠不同时点在体电生理 Gamma 波相对能量值的比较

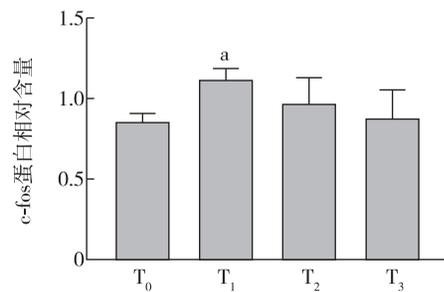
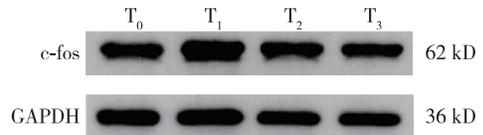
海马组织 CA1、CA3 和 DG 区 c-fos 阳性细胞数与 T₀ 时比较,T₁ 时 A 组海马 CA1 区 c-fos 阳性细胞数明显增多 (*P*<0.05)。与 T₁ 时比较,T₂、T₃ 时 A 组海马 CA1 区 c-fos 阳性细胞数明显减少 (*P*<0.05)。T₀—T₃ 时 A 组 CA3 和 DG 区 c-fos 阳性细胞数差异无统计学意义(表 3)。

表 3 A 组小鼠不同时点 CA1、CA3 和 DG 区 c-fos 阳性细胞数的比较(个, $\bar{x} \pm s$)

部位	只数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
CA1	6	22.8±2.3	37.8±2.9 ^a	26.5±1.0 ^b	23.2±1.7 ^b
CA3	6	23.5±5.1	23.7±5.6	24.0±5.7	24.2±5.2
DG	6	78.7±8.8	79.0±8.9	79.5±9.9	76.7±11.5

注:与 T₀ 比较,^a*P*<0.05;与 T₁ 比较,^b*P*<0.05

海马组织 c-fos 蛋白相对含量 与 T₀ 时比较, T₁ 时 A 组海马组织 c-fos 蛋白相对含量明显升高 (*P*<0.05)(图 7)。



注:与 T₀ 比较,^a*P*<0.05

图 7 A 组小鼠不同时点海马组织 c-fos 蛋白相对含量的比较

讨 论

本实验研究参考 Tian 等^[11]和 Flanigan 等^[5]研究,采用 2.5%七氟醚进行麻醉。在七氟醚麻醉影响小鼠认知功能的研究中,多数研究^[12-15]选择吸入七氟醚麻醉 2 h、吸入七氟醚麻醉 6 h 和吸入七氟醚麻醉 2 h,连续 3 d 这 3 种方式。Shen 等^[16]研究表明,与未麻醉的小鼠比较,吸入 3%七氟醚麻醉 2 h 的小鼠和吸入 3%七氟醚麻醉 2 h,连续 3 d 的小鼠 pH 值、氧分压、二氧化碳分压差异均无统计学意义。Yu 等^[17]研究表明,与未麻醉的小鼠比较,吸入 2.5%七氟醚麻醉 6 h 的小鼠 pH 值、动脉氧分压、动脉二氧化碳分压差异均无统计学意义,提示这三种吸入七氟醚麻醉的方式对小鼠的呼吸、循环无明显影响。因此,本实验研究最终采用吸入 2.5%七氟醚麻醉 2 h、吸入 2.5%七氟醚麻醉 6 h 和吸入 2.5%七氟醚麻醉 2 h,连续 3 d 将小鼠分为 3 组,并未监测小鼠呼吸、循环相关指标。

Fu 等^[18]研究表明,吸入七氟醚会损害小鼠的恐惧记忆。本实验研究结果显示,吸入 2.5%七氟醚麻醉 6 h 的小鼠翻正反射出现的时间明显长于吸入 2.5%七氟醚麻醉 2 h 的小鼠和吸入 2.5%七氟醚麻醉 2 h,连续 3 d 的小鼠。吸入 2.5%七氟醚麻醉 2 h 和 6 h 的小鼠翻正反射出现后 5 min 冻结时间百分比明显升高,提示恐惧记忆增强。旷场实验中运动总距离结果显示,七氟醚麻醉未损害小鼠在苏醒期的运动能力。与麻醉前 30 min 比较,翻正反射出现后 5 min 吸入 2.5%七氟醚麻醉 6 h 的小鼠中心区域停留时间明显缩短,表明小鼠产生明显的焦虑。翻正反射出现后 5 min 吸入 2.5%七氟醚麻醉 6 h 的小鼠冻结时间百分比明显低于吸入 2.5%七氟醚麻醉 2 h 的小鼠,提示焦虑情绪可能对恐惧条件实验中的冻结行为产生影响。因此,本实验研究仅选择吸入 2.5%七氟醚麻醉 2 h 的小鼠进行后续在体电生理学、免疫荧光染色和 Western blot 实验。

免疫荧光染色和 Western blot 检测结果显示,吸入 2.5%七氟醚麻醉 2 h 的小鼠苏醒期海马 CA1 区 c-fos 阳性细胞数增多。在体电生理结果显示,吸入 2.5%七氟醚麻醉 2 h 的小鼠翻正反射出现后 5 min 海马组织 CA1 区 Theta 波和 Gamma 波振荡增强。本实验研究结果显示,吸入 2.5%七氟醚麻醉 2 h 可以导致小鼠翻正反射出现后 5 min 恐惧记忆增强,海马组织 CA1 区 c-fos 表达上调以及 Theta 波和 Gamma 波振荡增强。

神经振荡是由神经元簇的有节奏活动产生的,其在大脑的高级功能中起着至关重要的作用^[19-20]。其中,海马组织 Theta 和 Gamma 波振荡增强是记忆编码和检索的指标^[10,21]。本实验研究结果显示,吸入 2.5%七氟醚麻醉 2 h 的小鼠海马组织 CA1 区 Theta 和 Gamma 波振荡增强,与上述结论一致,提示海马组织上调的 Theta 和 Gamma 波振荡可能是七氟醚麻醉苏醒期记忆增强的潜在机制。

恐惧条件反射的记忆检索涉及两种形式:情境恐惧记忆和线索恐惧记忆,分别主要涉及海马组织和杏仁核两个脑区^[22]。本实验研究仅针对海马组织进行研究,因此只检测情境恐惧记忆。恐惧记忆模型能够在不同脑区中使 c-fos 表达升高,如海马组织 CA1 和 CA3 区以及前额叶皮层等^[23-24]。本实验研究结果显示,吸入 2.5%七氟醚麻醉 2 h 的小鼠翻正反射出现后 5 min 情境恐惧记忆增强,且海马组织 CA1 区中 c-fos 表达上调,与上述结论一致,提示 c-fos 在这一过程中发挥着重要的作用。

本实验研究不足之处在于:(1)七氟醚麻醉后苏醒期 c-fos 表达增高,Theta 和 Gamma 波振荡增强,但这两者之间的因果关系本实验并未做进一步研究;(2)c-fos 表达增强表明有更多的神经元被激活,但被激活的神经元种类仍需进一步研究;(3)本实验仅对吸入 2.5%七氟醚麻醉 2 h 的小鼠进行了在体电生理、免疫荧光染色和 Western blot 实验,并未对进行其他方式七氟醚麻醉的小鼠进行后续实验;(4)本实验研究仅限于表象研究,下一步将采用如化学或光遗传学的方法验证 c-fos 和神经振荡在恐惧记忆增强中的作用和机制。

综上所述,吸入 2.5%七氟醚麻醉 2 h 的小鼠出现翻正反射后 5 min 恐惧记忆增强,海马组织 CA1 区 Theta 和 Gamma 波振荡增强,海马组织 c-fos 阳性细胞数增多、c-fos 蛋白相对含量升高,提示 c-fos 表达上调和神经振荡增强参与单次短时间七氟醚增强小鼠苏醒期恐惧记忆这一过程。

参 考 文 献

- [1] Li C, Liu S, Mei Y, et al. Differential effects of sevoflurane exposure on long-term fear memory in neonatal and adult rats. *Mol Neurobiol*, 2022, 24(2): 562-578.
- [2] Liu H, Meng X, Li Y, et al. Neonatal exposure to sevoflurane impairs preference for social novelty in C57BL/6 female mice at early-adulthood. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 593: 129-136.
- [3] 景灵, 斯妍娜, 鲍红光, 等. 不同浓度七氟醚对老年大鼠海马神经发生和恐惧记忆的影响. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34

- (7): 698-701.
- [4] Zhou Q, Deng Y, Hu X, et al. Resveratrol ameliorates neuronal apoptosis and cognitive impairment by activating the SIRT1/RhoA pathway in rats after anesthesia with sevoflurane. *Bosn J Basic Med Sci*, 2022, 22(1): 110-117.
- [5] Flanigan TJ, Law CD, Ferguson SA. Minimal effects from a single exposure to sevoflurane in adult male and female Sprague-Dawley rats. *Neurotoxicol Teratol*, 2021, 84: 106955.
- [6] Chen H, Peng Y, Wang L, et al. Sevoflurane attenuates cognitive dysfunction and NLRP3-dependent caspase-1/11-GSDMD pathway-mediated pyroptosis in the hippocampus via upregulation of SIRT1 in a sepsis model. *Arch Physiol Biochem*, 2020; 1-8.
- [7] Gallo FT, Katche C, Morici JF, et al. Immediate early genes, memory and psychiatric disorders: focus on c-Fos, Egr1 and Arc. *Front Behav Neurosci*, 2018, 12: 79.
- [8] Heroux NA, Osborne BF, Miller LA, et al. Differential expression of the immediate early genes c-Fos, Arc, Egr-1, and Npas4 during long-term memory formation in the context preexposure facilitation effect (PFEC). *Neurobiol Learn Mem*, 2018, 147: 128-138.
- [9] Simbriger K, Amorim IS, Lach G, et al. Uncovering memory-related gene expression in contextual fear conditioning using ribosome profiling. *Prog Neurobiol*, 2021, 197: 101903.
- [10] Mao MJ, Gao YZ, Yang JJ, et al. Abnormal theta oscillation aggravated by chronic stress in the CA1 may mediate the deterioration of fear memory impairment induced by lipopolysaccharide. *Brain Res Bull*, 2021, 171: 172-182.
- [11] Tian Y, Chen KY, Liu LD, et al. Sevoflurane exacerbates cognitive impairment induced by A β 1-40 in rats through initiating neurotoxicity, neuroinflammation, and neuronal apoptosis in rat Hippocampus. *Mediators Inflamm*, 2018; 3802324.
- [12] Wiklund A, Granon S, Cloëz-Tayarani I, et al. Sevoflurane anesthesia alters exploratory and anxiety-like behavior in mice lacking the beta2 nicotinic acetylcholine receptor subunit. *Anesthesiology*, 2008, 109(5): 790-798.
- [13] Lee S, Chung W, Park H, et al. Single and multiple sevoflurane exposures during pregnancy and offspring behavior in mice. *Paediatr Anaesth*, 2017, 27(7): 742-751.
- [14] Rosenblatt A, Kremer M, Swanson B, et al. Anesthesia exposure in the young child and long-term cognition: an integrated review. *AANA J*, 2019, 87(3): 231-242.
- [15] Luo RY, Luo C, Zhong F, et al. Early-life multiple sevoflurane exposures alleviate long-term anxiety-like behaviors in mice via the proBDNF/ERK pathway. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(1): 170-183.
- [16] Shen X, Dong Y, Xu Z, et al. Selective anesthesia-induced neuroinflammation in developing mouse brain and cognitive impairment. *Anesthesiology*, 2013, 118(3): 502-515.
- [17] Yu Z, Wang J, Wang H, et al. Effects of sevoflurane exposure during late pregnancy on brain development and beneficial effects of enriched environment on offspring cognition. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(8): 1339-1352.
- [18] Fu JB, Wang ZH, Ren YY. Forkhead Box O1-p21 mediates macrophage polarization in postoperative cognitive dysfunction induced by sevoflurane. *Curr Neurovasc Res*, 2020, 17(1): 79-85.
- [19] Jafari Z, Kolb BE, Mohajerani MH. Neural oscillations and brain stimulation in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*, 2020, 194: 101878.
- [20] Gourévitch B, Martin C, Postal O, et al. Oscillations in the auditory system and their possible role. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 113: 507-528.
- [21] 李敏, 叶政, 朱再满, 等. 大鼠海马 CA3 区 θ ~ γ 神经振荡与空间认知能力相关性研究. *生理学报*, 2021, 73(5): 855-862.
- [22] Kishimoto Y, Kasamatsu S, Yanai S, et al. 8-Nitro-cGMP attenuates context-dependent fear memory in mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 511(1): 141-147.
- [23] Montes-Rodríguez CJ, Rueda-Orozco PE, Prospéro-García O. Total sleep deprivation impairs fear memory retrieval by decreasing the basolateral amygdala activity. *Brain Res*, 2019, 1719: 17-23.
- [24] Samifanni R, Zhao M, Cruz-Sanchez A, et al. Developmental emergence of persistent memory for contextual and auditory fear in mice. *Learn Mem*, 2021, 28(11): 414-421.

(收稿日期:2021-10-28)