



不同剂量异丙酚在新生大鼠不同脑区的分布

王玉洁, 韩彬, 郭向阳, 王军*

(北京大学第三医院, 北京 100191)

【摘要】 目的 探讨新生大鼠异丙酚腹腔麻醉的理想剂量及异丙酚在新生大鼠不同脑区的分布。**方法** 第一部分:将新生大鼠随机分为 5 组,分别腹腔注射不同剂量的异丙酚,分别记录麻醉状态、维持时间、动脉血气,比较得出新生大鼠腹腔麻醉的理想异丙酚剂量。第二部分:将新生大鼠随机分为麻醉组(A 组)和镇静组(S 组),根据第一部分实验结果,腹腔注射镇静与麻醉剂量的异丙酚,在合适麻醉深度时断头法处死大鼠,高效液相色谱法测定大鼠不同脑区异丙酚的浓度。**结果** 25 mg/kg 异丙酚腹腔注射可使新生大鼠达到镇静状态,而 75 mg/kg 则可达到外科满意的麻醉状态,并不引起内环境的异常。S 组内,丘脑的异丙酚浓度明显高于其他脑区($P < 0.05$),其余部位间无明显差异。A 组额叶、顶叶皮质异丙酚浓度明显低于其他脑区,海马、扣带回的异丙酚浓度明显高于其他脑区($P < 0.05$),其他脑区无明显差异。**结论** 腹腔注射异丙酚是适合新生大鼠的麻醉方法,且当异丙酚剂量不同时,其在不同脑区的分布存在差异。

【关键词】 丙泊酚;麻醉;脑浓度;区域分布;新生大鼠

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2015)06-0602-05

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2015.06.011

Regional distribution of propofol at different doses in the brain during propofol anesthesia in neonatal rats

WANG Yu-jie, HAN Bin, GUO Xiang-yang, WANG Jun*

(Peking University Third Hospital, Beijing, 100191, China)

【Abstract】 Objective To investigate the proper dose of propofol injected intraperitoneally (i. p.) in neonatal rats and to study the regional distribution of propofol at different doses in the neonatal brain. **Methods** Part I: Sixty postnatal 7-day-old rats were randomly divided into 5 groups, which received different doses of propofol injected i. p. The behavior, anesthetic intervals and arterial blood gas were recorded. Part II: Twenty neonatal rats were randomly divided into 2 groups: anesthesia group (group A) and sedation group (group S), and were injected propofol i. p. at the proper dose according to the results of Part I. Rats were decapitated when they reached the ideal anesthesia depth. The regional concentration of propofol in different regions of the brain was examined by high performance liquid chromatography. **Results** 25 mg/kg propofol i. p. was the sedate dose for neonatal rats, while 75 mg/kg i. p. was the anesthetic dose. In the group S, the concentration of propofol in the thalamus was significantly higher than in other regions ($P < 0.05$), while in the group A, the concentrations of propofol in the frontal and parietal cortex were obviously lower, and the concentrations of propofol in the hippocampus and cingulate gyrus were obviously higher than that in other regions ($P < 0.05$). **Conclusions** Propofol is a suitable anesthetic for neonatal rats and its distribution in the brain is quite different when given at different doses.

【Key words】 Propofol; Anesthesia; Brain concentration; Regional distribution; Neonatal rats

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(编号:21342016)。

[作者简介] 王玉洁(1987-),女,博士研究生,研究方向:麻醉药药理,围术期器官保护,E-mail: liuer510@163.com。

[通讯作者] 王军(1965-),男,硕士生导师,研究方向:麻醉药理,脊髓保护,E-mail: luckyoldhorse@sina.com。

出生 7 d 的大鼠处于神经元发育的高峰,是研究神经发育、细胞增殖等常用的实验模型。实验动物麻醉是动物实验中一个重要的环节,在生物研究中,麻醉的安全性和可靠性越来越受到关注^[1]。吸入麻醉作用时间短、可控性高,但其需要麻醉箱、麻醉药物挥发罐、小动物呼吸机等专业的麻醉设施,并且不适合涉及口咽的实验设计,其使用往往受到限制。注射麻醉(通常是腹腔给药)与吸入麻醉相比,具有方便快捷、无环境污染等优点,而被广泛使用。传统的大鼠注射麻醉药物是水合氯醛和戊巴比妥,但是二者的作用时间长,麻醉持续时间往往长达数小时^[2],而长时间麻醉会导致低体温和缺氧的发生而显著增加啮齿动物在实验过程中麻醉相关的死亡率。因此寻找更短效、更安全的动物麻醉药物,对提高动物实验结果的科学性与准确性,具有重要意义。本研究以出生 7 d (postnatal day 7, P7) 的新生大鼠为研究对象,探索异丙酚腹腔注射对新生大鼠麻醉的可行性,以及当注射剂量不同时异丙酚在新生脑的分布情况,为探索异丙酚对发育期脑的影响提供一定的理论基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物和设备

1.1.1 实验动物

SPF 级 SD 大鼠 80 只,7 日龄,10 ~ 12 g,雌雄各半,购自北京大学实验动物中心【SCXK(京)2011-0012】,所有无菌操作在北京大学实验动物科学部屏障动物实验设施进行【SYXK(京)2011-0039】。

1.1.2 设备

便携血气分析仪(OPTI Medical Systems, 美国)、血糖仪(Life Scan Inc., 美国)、Cadwell Cascade Elite 便携电生理检测仪及监测程序(美国 Cadwell 公司北京分公司)、BL-420 生物机能实验系统(成都泰盟科技公司)、Agilent 1100 高效液相色谱仪、荧光检测器、Chemstation 色谱工作站、Agilent Eclipse XDB C18 柱色谱柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm),高速离心机(Eppendorf 公司)、漩涡振荡器(江苏麒麟医用仪器厂)、电子天平(上海精科)、-80℃ 冰箱(日本 Sanyo 公司)。

1.1.3 试剂

1% 异丙酚(阿斯利康,意大利)、脂肪乳剂(江苏华瑞)、异丙酚标准品(分析纯,USP 公司,美国)、麝香草酚(Sigma 公司,美国)、甲醇(Fisher 公司,美

国)、乙腈(Fisher 公司,美国)。

1.2 方法

1.2.1 新生大鼠腹腔麻醉的理想异丙酚剂量的测定

由于目前尚缺乏新生大鼠腹腔注射异丙酚的理想麻醉剂量的文献报道,本研究首先进行新生大鼠腹腔麻醉的理想异丙酚剂量的探索。

60 只 P7 大鼠随机分为 5 组($n = 12$),体重、性别无组间差异。实验组的 P1 组、P2 组、P3 组、P4 组分别腹腔单次注射不同剂量的 1% 异丙酚(25, 50, 75, 100 mg/kg),对照组(C 组)则不注射异丙酚。腹腔注射穿刺点选择下腹正中线脐旁,1 mL 注射器、25G 针头,向头倾斜 45° 方向给药后旋转拔出,每 30 s 做一次翻正反射实验(大鼠无法自行翻正定义为翻正反射消失,此时认为大鼠达到镇静状态)。药物注射后,每 1 min 做一次退避反射实验(针刺右下肢拇指、食指之间的足掌区域,无肢体收缩定义为退避反射消失,此时认为大鼠达到麻醉状态),直至反射恢复。将大鼠置于垫料铺盖、氧气浓度 50% 的恒温箱中。根据文献报道,记录麻醉状态的各时间点^[3](表 1),其中腹腔注射异丙酚的时刻为 T0,翻正反射消失时刻为 T1,退避反射消失时刻为 T2,退避反射恢复时刻为 T3,翻正反射恢复时刻为 T4。翻正反射消失所需时间定义为麻醉诱导时间,退避反射消失所需时间定义为获得外科麻醉所需时间,退避反射消失至恢复的时间间隔定义为外科麻醉时间,大鼠翻正反射消失至恢复的时间间隔定义为麻醉总时间。如果在异丙酚腹腔注射 30 min 后,大鼠的翻正反射仍未消失,则将大鼠放回笼中,并由另一名不清楚注射剂量的研究者观察动物 2 h,判断是否有其他异常行为出现。

大鼠麻醉后,将其头侧向一遍,以减少麻醉后舌根后坠引起的上呼吸道梗阻。观察大鼠的皮肤颜色,如果出现皮肤苍白、紫绀,则给予大鼠翻身刺激。每组随机抽取 5 只大鼠在退避反射消失后,立刻剖胸,穿刺左心室取血 2 mL,测量动脉血气、血糖。能够使新生大鼠达到外科麻醉状态、不引起血气异常、不导致死亡的异丙酚剂量即为理想的异丙酚剂量。

1.2.2 异丙酚在新生大鼠不同脑区的分布

20 只 P7 大鼠,体重 10 ~ 12 g,雌雄各半,随机分为镇静组(S 组)和麻醉组(A 组)($n = 10$),性别、体重无组间差异。

根据第一部分实验,给予腹腔注射适合麻醉剂

量的异丙酚。S 组待翻正反射消失, A 组待退避反射消失后,立刻断头取全脑组织。严格无菌条件下专人解剖鼠脑,取额叶、顶叶、颞叶、海马、扣带回、丘脑、中脑、桥脑和小脑组织。分别称重后置于匀浆机中,加入乙腈 500 μ L,充分匀浆 5 min,10 000 r/min 离心 10 min,取上清液于 EP 管中 4℃ 下保存备用。

表 1 麻醉时间点评定

Tab. 1 Assessment of anesthetic intervals	
时间点 Time	定义 Definition
T0	腹腔注射异丙酚 i. p. administration of propofol
T1	翻正反射消失 Loss of righting reflex
T2	退避反射消失 Loss of pedal withdrawal reflex
T3	退避反射恢复 Return of pedal withdrawal reflex
T4	翻正反射恢复 Return of righting reflex
T1-T0	麻醉诱导时间 Induction time
T2-T1	获得外科麻醉所需时间 Time to achieve surgical anesthesia
T3-T2	外科麻醉持续时间 Duration of surgical anesthesia
T4-T3	麻醉恢复时间 Recovery time
T4-T1	麻醉全时间 Duration of total anesthetic period

采用高效液相法测量各脑区异丙酚的浓度^[4]。外标物为异丙酚标准品(分析纯,USP 公司,美国),内标为麝香草酚(Sigma,美国)。使用 Agilent 1100 高效液相色谱仪,荧光检测器及 Chemstation 色谱工作站,色谱柱为 Agilent Eclipse XDB C18 柱(150 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m)。流动相为甲醇(Fisher, Lot No: 140400,美国)/水 = 72/28,自动进样 20 μ L,柱温 4℃,流速 1.0 mL/min。吸收波长 276 nm,发射波长 310 nm。

表 2 新生大鼠腹腔注射不同剂量异丙酚的麻醉时间比较($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Tab. 2 Anesthetic intervals of the neonatal rats at different dose of propofol injected intraperitoneally							
组别 Groups	退避反射 消失数量 Number of loss of PWR	死亡只数 Number of death	麻醉诱 导时间/min T1-T0	获得外科 麻醉时间/min T2-T1	外科麻醉 持续时间/min T3-T2	麻醉恢 复时间/min T4-T3	麻醉总 时间/min T4-T1
对照组 C	0	0	—	—	—	—	—
实验组 P1	0	0	7 $\pm$ 2. 2	—	—	—	25 $\pm$ 4. 6
实验组 P2	6	0	5 $\pm$ 1. 8	2 $\pm$ 0. 9	10 $\pm$ 3. 3	10 $\pm$ 3. 5	34 $\pm$ 3. 8
实验组 P3	12	0	3 $\pm$ 1. 1	1 $\pm$ 0. 5	25 $\pm$ 2. 8	18 $\pm$ 3. 7	57 $\pm$ 5. 2
实验组 P4	12	6	1. 2 $\pm$ 0. 3	0. 4 $\pm$ 0. 2	40 $\pm$ 2. 9	30 $\pm$ 4. 2	84 $\pm$ 6. 3

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件包,剂量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。不同标本异丙酚浓度采用完全随机设计资料的方差分析(One-way ANOVA)。P < 0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新生大鼠异丙酚麻醉的理想剂量

如表 2、3,全部大鼠翻正反射均消失,即所有大鼠均达到镇静状态。其中 P1 组大鼠未出现退避反射消失,维持镇静时间为(25 $\pm$ 4.6) min,动脉血气结果与对照组相比无统计学差异。P2 组一半的大鼠退避反射消失,外科麻醉持续时间为(10 $\pm$ 3.3) min,麻醉总时间为(34 $\pm$ 3.8) min,动脉血气结果与对照组相比无统计学差异。P3 组全部大鼠退避反射消失,外科麻醉持续时间为(25 $\pm$ 2.8) min,麻醉总时间为(57 $\pm$ 5.2) min,动脉血气 pH 值与对照组相比降低,但无大鼠死亡。P4 组全部大鼠退避反射消失,外科麻醉持续时间为(40 $\pm$ 2.9) min,麻醉总时间为(84 $\pm$ 6.3) min,与对照组相比,pH 值、氧分压显著降低,二氧化碳分压、乳酸显著增高,并有 6 只大鼠死亡。即,25 mg/kg 异丙酚腹腔注射可使新生大鼠达到镇静状态,而 75 mg/kg 则可达到外科满意的麻醉效果。

2.2 不同剂量异丙酚在新生大鼠的脑区分布

根据第一部分实验结果,S 组大鼠腹腔注射镇静剂量异丙酚(25 mg/kg),A 组大鼠注射麻醉剂量异丙酚(75 mg/kg)。高效液相法测定结果显示:S 组内,丘脑的异丙酚浓度为(4.27 $\pm$ 0.21) μ g/g,明显高于其他脑区(P < 0.05),其余部位间无明显差异。A 组额叶、顶叶皮质异丙酚浓度明显低于其他脑区,海马、扣带回的异丙酚浓度明显高于其他脑区(P < 0.05),其他脑区无明显差异(表 4)。

表 3 新生大鼠腹腔注射不同剂量异丙酚的血气分析($\bar{x} \pm s, n = 5$)**Tab. 3** Blood gas analysis of the neonatal rats at different dose of propofol injected intraperitoneally

组别 Groups	pH 值 pH	二氧化碳分压 PCO ₂ /mmHg	氧分压 PO ₂ /mmHg	血糖 Glucose /mmol/L	乳酸 Lactate /mmol/L	碳酸氢根 HCO ₃ ⁻ /mmol/L
对照组 Group C	7.39 ± 0.11	41 ± 2.32	90.3 ± 3.15	7.4 ± 1.91	2.47 ± 0.37	25 ± 1.21
P1 组 Group P1	7.36 ± 0.12	43 ± 2.64	89 ± 2.84	7.93 ± 1.52	3.03 ± 0.24	22.67 ± 2.10
P2 组 Group P2	7.31 ± 0.13	41 ± 2.22	88.3 ± 4.12	6.8 ± 1.44	2.7 ± 0.24	25 ± 2.17
P3 组 Group P3	7.28 ± 0.11 *	42.3 ± 2.94	88.3 ± 3.95	7.77 ± 2.41	2.77 ± 0.12	23.3 ± 1.89
P4 组 Group P4	7.18 ± 0.13 *	52.9 ± 2.51 *	70.6 ± 4.14 *	8.17 ± 1.46	4.3 ± 0.21 *	23 ± 1.75

注: * 与 CON 组相比, $P < 0.05$ 。

Note. * Compared with the control group.

表 4 异丙酚在新生大鼠脑区分布($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/g}, n = 10$)**Tab. 4** Distribution of propofol in different regions of brain of the neonate rats

脑区 Brain regions	镇静组 Group S	麻醉组 Group A
额叶 Frontal lobe	2.92 ± 0.31	4.65 ± 0.17 *
顶叶 Parietal lobe	2.43 ± 0.24	4.49 ± 0.21 *
颞叶 Temporal lobe	2.51 ± 0.17	8.26 ± 0.22
海马 Hippocampus	2.85 ± 0.14	10.61 ± 0.18 *
扣带回 Cingulate	2.63 ± 0.27	12.87 ± 0.15 *
丘脑 Thalamus	4.27 ± 0.21 *	4.52 ± 0.31 *
中脑 Midbrain	2.44 ± 0.28	8.03 ± 0.25
桥脑 Pons	2.88 ± 0.14	8.96 ± 0.16
小脑 Cerebellum	2.74 ± 0.23	8.94 ± 0.12

注: * 组内比较, $P < 0.05$ 。

Note. * Compared within the same group.

3 讨论

异丙酚, 化学名称 2,6 二异丙基苯酚, 是一种惰性的酚类衍生物, 由于其具有起效快、时效短、无明显蓄积、苏醒迅速、苏醒后意识清晰、恶心呕吐等不良反应少等优点, 是临床上最常见的静脉麻醉药。已经有研究发现, 成年大鼠腹腔注射异丙酚 (100 mg/kg)、右美托咪定 (0.1 mg/kg)、芬太尼 (0.1 mg/kg) 可以产生 25 min 的外科可操作时间, 并且麻醉苏醒迅速, 显示出异丙酚麻醉的安全可靠性^[3]。翻正反射及退避反射, 是常用的评估实验动物麻醉状态的刺激方法。在本研究中, 通过麻醉状态评估, 我们观察到 25 mg/kg 的异丙酚腹腔注射, 可使全部新生大鼠翻正反射消失, 达到满意的镇静效果; 而 75 mg/kg 的异丙酚则能使大鼠对疼痛刺激无反应, 达到外科满意的麻醉效果。相比观察大鼠的肤色、呼吸情况, 动脉血气分析可以更直接地反映实验动物

的氧和状态及内环境情况。在本研究中, 25 mg/kg 的异丙酚腹腔注射后, 大鼠的 pH 值、氧分压、二氧化碳分压、乳酸浓度及血糖浓度与对照组相比无明显差异, 表明该剂量异丙酚对内环境影响较小; 而 75 mg/kg 的异丙酚腹腔注射后, 大鼠的 pH 值降低, 提示大鼠出现了轻微的酸中毒。麻醉状态评估结合血气分析结果, 进一步表明当剂量合适时, 异丙酚可以安全地用于新生大鼠的镇静及麻醉。

关于静脉麻醉药异丙酚脑摄取的研究主要采用质量平衡法则, 通过对脑动、静脉血异丙酚浓度的测定和计算, 可间接了解异丙酚的全脑摄取。此方法对了解异丙酚全脑摄取概况有一定的帮助, 但由于不能直接测定不同脑组织的实际异丙酚摄取量, 也就不能反映异丙酚在脑内不同区域的摄取和分布。本实验直接测定不同区域脑组织的异丙酚浓度, 可以更直观地反映异丙酚在不同脑区分布的实际情况。高效液相法的测定结果表明, 当达到麻醉效应时, 异丙酚在大鼠不同脑区的分布不同。Fisel 等^[5]比较了不同剂量的异丙酚麻醉下, 患者各脑区血流量变化及相应的行为学改变, 发现受试者的意识状态与丘脑、中脑、基底前脑以及枕顶联合皮质部位血流量的降低存在显著的直线相关关系: 低剂量时受试者对振动、触觉的反应消退, 但意识仍清醒, 此时躯体感觉皮质血流量降低, 皮层下结构丘脑和中脑的血流量无显著性改变; 而应用中等剂量的异丙酚时, 振动刺激所引起的所有皮层上相关脑区的兴奋被完全抑制; 当剂量加大到受试者意识消失时, 丘脑和中脑的血流降低。基于以上研究, 我们推测, 异丙酚脑区分布的差别, 与异丙酚的麻醉机制有关。本

实验采用的 25 mg/kg 异丙酚相当于低剂量,此时皮层相关脑区的兴奋受到抑制,而丘脑的血流量无显著变化,血流量绝对值高于其他脑组织。75 mg/kg 异丙酚相当于大剂量,此时丘脑、额顶叶的异丙酚含量最少,也与全脑的代谢均降低,尤其以丘脑皮层和额顶叶的网状结构最为显著,血流量相对最少^[6]的生理变化相一致。

由于异丙酚其具有起效快、持续时间短、可控性强、无环境污染等优点,在成人麻醉中应用十分广泛。许多临床试验和动物研究都表明,在成年动物中,异丙酚可以通过减轻氧化应激反应、阻断线粒体凋亡途径、减轻钙离子内流等作用,具有一定的神经保护作用^[7];然而在新生儿中,异丙酚却表现出明显的神经毒性,其可能导致术后认知功能障碍、神经干细胞的凋亡,甚至是长期的记忆力损伤^[8]。但由于缺乏大规模的多中心临床研究,异丙酚在小儿麻醉中使用的安全性,尚存在较多争议。另外,异丙酚对神经系统这种与年龄相关的药效差异,除了可用新生神经细胞较脆弱,更容易受到外界的影响和伤害解释外,是否与异丙酚在发育期脑的分布不同于成年脑,比如在神经干细胞分布较多的侧脑室的室管膜下层和海马齿状回的颗粒下层分布更多有关,从而对海马产生更强毒性,最终导致神经认知功能障碍,目前尚不清楚,也缺乏相关报道。已经有研究发现,给予成年大鼠腹腔注射异丙酚达到麻醉状态后,异丙酚在海马的分布最少^[9]。而本研究发现,异丙酚在新生大鼠海马中的含量也较高。造成这种差异的原因可能为:异丙酚的药代动力学与年龄相关、海马的异丙酚受体数量或亲和力与年龄相关。Larsson 等^[10]采用异丙酚麻醉 20 只幼年大鼠和老年大鼠,解剖得到其皮质、海马、脑干、中脑、血浆、肌肉、脂肪组织,采用高效液相色谱法测定各组织内异丙酚的含量,发现异丙酚在大鼠体内呈指数下降,下降速率幼年大鼠慢于老年大鼠。随后, Larsson^[11]又增加了大鼠数量及年龄跨度,发现异丙酚的诱导剂量与年龄相关,幼年大鼠诱导剂量较大,老年大鼠对异丙酚敏感性增加,所需诱导剂量较小,两者的差别是由于药代动力学的差别而不是药效动力学的差别造成的。也有研究表明,侧脑室的室管膜下层和海马齿状回的神经干细胞分布较多^[12]。根据这些结论,我们推测,由于新生大鼠的海马所含异丙酚受体更多或者对异丙酚的亲和力更强,导致异丙酚更多地聚集于海马,而对发育期大脑产生了神经毒性。但这种推测仍需

要进一步的研究提供证据。

综上所述,腹腔注射异丙酚是新生大鼠理想的麻醉方法,尤其适用于需要较短时间麻醉的实验操作,在不同麻醉深度下不同脑区对异丙酚的摄取不同。25 mg/kg 可以达到满意的镇静效果,此时丘脑和脑干摄取最多;75 mg/kg 可以达到满意的麻醉效果,此时丘脑、额顶叶皮质含量较少,海马相对较多,与异丙酚在成年大鼠的脑区分布存在较大差异。这些结果为探索异丙酚对发育期脑的影响提供了一定的参考依据。

参 考 文 献

- [1] 王元占, 杨培梁, 刘秋菊, 等. 常用实验动物的麻醉[J]. 中国比较医学杂志, 2004, 14(4): 245-247.
- [2] 张全鹏, 王慧, 陈旦, 等. 水合氯醛、乌拉坦及其 1:1 混合液在 SD 大鼠麻醉中的效果比较及应用[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(7): 1208-1212.
- [3] Alves HN, da SAL, Olsson IA, et al. Anesthesia with intraperitoneal propofol, medetomidine, and fentanyl in rats [J]. J Am Assoc Lab Anim Sci, 2010, 49(4): 454-459.
- [4] 杨柳, 阳国平, 黄洁, 等. 丙泊酚注射液在健康志愿者中的药代动力学与药效学[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(2): 136-138, 150.
- [5] Fiset P, Paus T, Daloze T, et al. Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study [J]. J Neurosci, 1999, 19(13): 5506-5513.
- [6] Song XX, Yu BW. Anesthetic effects of propofol in the healthy human brain: functional imaging evidence [J]. J Anesth, 2015, 29(2): 279-288.
- [7] Lee JY, Kim MC. Effect of propofol on oxidative stress status in erythrocytes from dogs under general anaesthesia [J]. Acta Vet Scand, 2012, 54: 76.
- [8] Xiong M, Li J, Alhashem HM, et al. Propofol exposure in pregnant rats induces neurotoxicity and persistent learning deficit in the offspring [J]. Brain Sci, 2014, 4(2): 356-375.
- [9] 林春水, 刘长涛, 古妙宁, 等. 不同麻醉深度下异丙酚在犬脑组织的摄取和分布[J]. 广东医学, 2008, 29(5): 750-752.
- [10] Larsson JE, Wahlstrom G. Age-dependent development of acute tolerance to propofol and its distribution in a pharmacokinetic compartment-independent rat model [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 1996, 40(6): 734-40.
- [11] Larsson JE, Wahlstrom G. The influence of age and administration rate on the brain sensitivity to propofol in rats [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 1998, 42(8): 987-994.
- [12] Kempermann G, Gage FH. Neurogenesis in the adult hippocampus [J]. Novartis Found Symp, 2000, 231: 220-35; discussion 235-41, 302-306.

[收稿日期] 2015-07-05