

王沁熙,薛傲,张建楠,等. 七氟烷诱导术后认知功能障碍的模型建立与机制解析 [J]. 中国实验动物学报, 2026, 34(1): 131-143.

WANG Q X, XUE A, ZHANG J N, et al. Models and mechanisms of sevoflurane-induced postoperative cognitive dysfunction [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2026, 34(1): 131-143.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2026.01.013

七氟烷诱导术后认知功能障碍的模型 建立与机制解析

王沁熙^{1,2}, 薛傲^{1,3}, 张建楠^{1,2}, 朱甜甜^{1,2}, 张毅平^{1,2}, 陈周婷^{1,2}, 蔡靛羽^{1,2*}

(1. 南京中医药大学, 南京 210023; 2. 南京中医药大学附属无锡医院疼痛科, 江苏 无锡 214045; 3. 无锡市中医医院中医临床医学创新中心, 江苏 无锡 214071)

【摘要】 术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 是老年患者麻醉与手术后常见的中枢神经系统并发症, 表现为多维度认知功能下降, 显著延长住院周期并增加医疗与社会负担。近年来, 吸入性麻醉剂七氟烷被广泛证实为 POCD 的重要诱发因素之一。本文系统综述了七氟烷诱导 POCD 的动物模型构建策略及其多机制作用路径, 重点从神经炎症、线粒体功能障碍、突触可塑性损伤、tau 蛋白磷酸化、表观遗传调控异常及血脑屏障 (BBB) 通透性改变 6 个维度展开机制解析。研究证据表明, 七氟烷可通过激活小胶质细胞、上调促炎因子、抑制线粒体复合物 I/III 功能、诱发氧化应激、破坏突触结构蛋白表达、促进 tau 蛋白过度磷酸化、诱导脑源性神经营养因子 (BDNF) 等关键基因启动子高甲基化及组蛋白去乙酰化等机制, 最终导致认知功能损伤。此外, 七氟烷在特定病理状态下可破坏 BBB 完整性, 加剧外周炎症因子向中枢浸润, 形成神经炎症-认知损伤的正反馈循环。七氟烷通过多通路协同诱发 POCD, 机制交织成网。未来需从“单靶”转向“多通路协同”干预, 为老年患者术后认知保护提供新策略。

【关键词】 七氟烷; 术后认知功能障碍; 神经炎症; 线粒体功能障碍; 突触可塑性

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2026) 01-0131-13

Models and mechanisms of sevoflurane-induced postoperative cognitive dysfunction

WANG Qinxi^{1,2}, XUE Ao^{1,3}, ZHANG Jiannan^{1,2}, ZHU Tiantian^{1,2}, ZHANG Yiping^{1,2},
CHEN Zhouting^{1,2}, CAI Liangyu^{1,2*}

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. Department of Pain, Wuxi Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Wuxi 214045, China; 3. Traditional Chinese Medicine Clinical Medicine Innovation Center, Wuxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuxi 214071, China)

Corresponding author: CAI Liangyu. E-mail: wxzy018@njucm.edu.cn

【基金项目】 江苏省中医药学会攀登计划项目 (PDJH2024025), 无锡市卫健委科研项目 (Z202423), 江苏省中医流派研究院开放课题项目 (JSZYLP2024028), 南京中医药大学自然科学基金 (XZR2023025, XZR2024080)。

Funded by Jiangsu Provincial Association of Chinese Medicine Climbing Program (PDJH2024025), Wuxi Municipal Health Commission Scientific Research Project (Z202423), Open Research Project Program of Jiangsu Province Institute of Traditional Chinese Medicine Schools (JSZYLP2024028), Nanjing University of Chinese Medicine Natural Science Foundation (XZR2023025, XZR2024080).

【作者简介】 王沁熙, 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 急慢性疼痛的中西医结合临床。Email: 937292110@qq.com

【通信作者】 蔡靛羽, 女, 博士, 主任医师, 研究方向: 中西医结合疼痛管理。Email: wxzy018@njucm.edu.cn

【Abstract】 Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is a prevalent complication affecting the central nervous system following anesthesia and surgery in elderly patients. It is characterized by a multidimensional decline in cognitive function, which significantly extends hospital stays and increases both medical and social burdens. Recent studies have identified the inhalational anesthetic sevoflurane as a significant contributing factor to the onset of POCD. This systematic review considers the strategies used to construct animal models of sevoflurane-induced POCD and explores its multifaceted mechanistic pathways. The analysis focuses on six dimensions: neuroinflammation, mitochondrial dysfunction, synaptic plasticity impairment, tau protein phosphorylation, abnormal epigenetic regulation, and alterations in blood-brain barrier (BBB) permeability. Empirical evidence indicates that sevoflurane can induce cognitive impairment by activating microglia, upregulating pro-inflammatory factors inhibiting mitochondrial complex I/III function, inducing oxidative stress, disrupting the expression of synaptic structural proteins, promoting excessive phosphorylation of tau protein, and inducing hypermethylation of promoters of key genes such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF), along with histone deacetylation. Furthermore, sevoflurane can compromise the integrity of the BBB under specific pathological conditions, exacerbating the infiltration of peripheral inflammatory factors into the central nervous system and establishing a positive feedback loop between neuroinflammation and cognitive impairment. Sevoflurane induces POCD via a synergistic network involving multiple pathways. Future strategies should transition from single-target to multi-pathway interventions to protect postoperative cognitive function in older adult patients.

【Keywords】 sevoflurane; postoperative cognitive dysfunction; neuroinflammation; mitochondrial dysfunction; synaptic plasticity

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 作为麻醉及手术后发生的神经认知功能缺陷, 是老年患者术后高发并发症^[1], 其发生率与手术创伤程度呈正相关, 临床研究显示重症手术患者发病率可达 56%^[2]。当前科学界尚未就其发病机制形成共识。该病症以多维度认知损害为特征, 集中表现为注意力集中困难、短时记忆衰退、信息整合能力下降、执行功能障碍、视空间定位异常及精神运动迟滞等认知领域^[3]。此类神经功能损害不仅显著降低患者生活质量, 更直接导致住院周期延长、医疗资源消耗增加, 间接加重家庭照护负担与社会医疗成本^[4]。最新证据表明麻醉要素作为重要致病因素, 其中吸入性麻醉剂七氟烷可通过调控神经递质网络、介导突触可塑性改变等分子机制加剧认知损伤。本文系统综述麻醉要素与 POCD 的病理关联, 重点探讨七氟烷诱导小鼠 POCD 模型的建立策略及其在胆碱能系统、tau 蛋白磷酸化、神经炎症通路中的特异性作用机制。

吸入麻醉剂与静脉麻醉剂对认知功能的影响存在差异。吸入麻醉剂凭借其迅速穿透血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 的能力, 能直达脑部及其他神经组织, 起效快, 且在停止使用后, 可

通过肺部迅速排出, 促使患者快速恢复意识。同时, 它还具有镇静、镇痛及肌肉松弛等多重功效, 这些特性使其在外科手术领域得到了广泛应用。不过, 其对衰老大脑可能存在的神经毒性也引发了人们的关注。一项针对 90 例食管癌手术患者的研究显示, 在术后第 1、3、7 天进行认知功能评估时, 采用七氟烷麻醉的老年患者 POCD 发生率高于接受静脉注射异丙酚麻醉的老年患者^[5]。另有研究也表明, 相较于异丙酚, 七氟烷麻醉在术后早期 (48 h) 及晚期 (10 个月) 均对认知功能产生了不利影响^[6]。就目前的研究成果而言, 吸入麻醉剂似乎会提高老年患者术后神经认知障碍的发病概率。

七氟烷是 1975 年由 WALLIN 等^[7]首次合成的无色芳香液体, 作为强效吸入麻醉剂, 因呼吸耐受性好、血流动力学稳定, 广泛用于临床尤其是儿童, 是目前手术室最常用的吸入麻醉剂。但在诱导期^[8]及稳态下^[4]均观察到其癫痫脑电图迹象, 且能显著增加 POCD 发病率, 老年人群更易感。

构建 POCD 小鼠模型时, 七氟烷相较于异氟烷、地氟烷具有显著药代动力学优势: 其血/气分配系数 (0.65) 远低于异氟烷 (1.4), 麻醉诱导与

苏醒速度更快^[9],可有效减少麻醉残留对认知评估的干扰,提升实验效率^[10]。七氟烷对心血管系统的抑制作用较弱,可维持较高的心排血量和冠状动脉血流,减轻血压波动引发的脑灌注不足等混杂因素,进而减少对认知功能的间接干扰^[9]。相比之下,异氟烷可能通过抑制外周血管收缩导致更显著的血压下降^[11]。七氟烷的气味温和,对呼吸道无刺激性,特别适用于需长时间麻醉或反复诱导的实验设计,以及老年或糖尿病等易感动物模型^[12]。而异氟烷和地氟烷可能因刺激性引发动物的应激反应,干扰实验结果^[13]。大多数研究者选用吸入麻醉剂七氟烷以诱导 POCD 小鼠模型。

1 七氟烷诱导 POCD 小鼠模型及其构建方法

1.1 七氟烷诱导 POCD 小鼠模型的构建方法

随着该模型的广泛应用,不同实验室已形成较为成熟的造模条件,但模型构建尚无统一标准,小鼠年龄选择以及造模浓度和时长差异较大。为帮助研究者精确利用七氟烷诱导构建 POCD 小鼠模型,本文统计分析了不同实验室的造模方法,详细内容见表 1。具体操作包括:将小鼠单独置于麻醉箱,调整气体成分并控制吸入时间。同时,麻醉箱温度维持在 37 °C,并持续监测小鼠活动,确保及时发现异常。HE 等^[14]用 2%七氟烷吸入 5 h,待自然苏醒后依据逃避潜伏期筛选出 POCD 和非 POCD 小鼠,经 Morris 水迷宫测试(Morris water maze, MWM)验证,POCD 小鼠相比对照组和非 POCD 小鼠,寻找目的地所需时间显著更长,表明其海马记忆功能受到损伤。ZHU 等^[15]设置 3 组不同七氟烷浓度,分别为 1%、2%和 4%(含 30%氧气),让小鼠持续吸入 5 h。在完成麻醉的 24 h 后对小鼠进行血液采样,并处死解剖获取脑组织。研究结果显示,小鼠的海马体及血液中炎症标记物白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)和肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)的表达水平显著升高,并且这种表达呈现出浓度依赖性的趋势。ZHENG 等^[16]采用 2%七氟烷(30%氧气载气,加湿)吸入 5 h,成功构建老年小鼠 POCD 模型,该模型可稳定表现出认知障碍、炎

症小体激活、线粒体功能异常及自噬受损特征。在 HE 等^[14]的实验参数(2%, 4 h)下,小鼠病理特征表现方面仅出现单一 m6A 甲基化异常表型;而使用 ZHU 等^[15]的方法(浓度梯度 1%、2%、4%),在病理特征方面表现出浓度依赖型的神经炎症,表现为浓度越高炎症越重,其中,4%七氟烷浓度特异性地激活 HOXA5/Gm5106/miR-27b-3p 正反馈调控环路,这可能是导致高强度炎症放大的关键机制。ZHENG 等^[16]的造模方式(2%, 5 h)在病理方面表现出 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体激活与线粒体损伤。不同研究者采用的七氟烷造模参数存在差异,对应的小鼠病理特征表现亦具有明确的针对性,研究者可根据具体实验方向(如表观遗传调控、浓度依赖性炎症、炎症-线粒体交互作用)选择适配的造模方案。

1.2 模型建立的剂量与持续时间选择

多数研究仅测试高、低等少数剂量,不符合剂量效应曲线建模需至少 4 个剂量组的要求^[17]。虽有研究通过 MWM 行为学、Toll 样受体 4(toll-like receptor 4, TLR4)/核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路分子指标证实七氟烷效应与浓度正相关^[15,18],但整体仍缺乏连续剂量梯度数据,导致剂量效应曲线构建存在挑战。

考虑到 POCD 的特殊性,多数研究者选用 12 ~ 18 月龄的 C57BL/6 老龄小鼠,以模拟人类老年群体的 POCD 状况。造模时,研究大多采用 3%浓度的七氟烷进行吸入麻醉,维持 3 ~ 6 h^[19-22]。该浓度不仅能有效实现动物的麻醉效果,还能触发其认知功能的改变,从而便于研究人员深入研究这两者之间的关联,并探究其内在的作用机制。多数研究将七氟烷吸入时长设定为 3 ~ 6 h,基于两方面考量:(1)临床常见手术的麻醉时长多在 3 ~ 6 h 左右,具有代表性;(2)经多次预实验和文献研究,此时长足以诱导小鼠认知功能变化,又能避免过长时间吸入带来的干扰。综上,多数研究者选用 12 ~ 18 月龄的 C57BL/6 小鼠,并采用 3%浓度的七氟烷进行吸入麻醉,维持 3 ~ 6 h 来进行造模。

1.3 意义

麻醉是导致 POCD 的主要因素,为进一步阐

明其在 POCD 发生发展的关键因素,寻找治疗 POCD 的有效手段。构建稳定可靠的 POCD 模型至关重要,构建可靠的动物模型是深入探讨七氟烷诱导 POCD 机制的核心环节,七氟烷诱导 POCD 小鼠模型具有药代动力学优越、生理干扰小、病理表型丰富、适用性广、可重复性强等优点,为揭示七氟烷导致 POCD 神经毒性分子机制提供有力工具,也为后续筛选 POCD 的神经保护药物、评估联合干预策略奠定了坚实的临床前基础,最终为转化到老年患者 POCD 的临床认知保护提供理论依据和实践路径。

2 七氟烷诱导 POCD 的分子机制

2.1 神经炎症激活

小胶质细胞是中枢神经系统的主要免疫效应细胞,其激活是神经炎症及神经退行性疾病的标志性病理特征,也是七氟烷诱导神经炎症的核心靶点之一^[29]。在老年小鼠中,七氟烷可通过上调促炎 miR-125b-5p^[30],激活 CCAAT/增强子结合蛋白 α (CCAAT/enhancer binding protein α , C/

EBP- α) 和信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 通路^[31],驱动小胶质细胞向 M1 促炎表型极化,进而释放 IL-6、TNF- α 和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等促炎因子。另有研究证实,七氟烷可诱导线粒体分裂及线粒体 DNA 释放,从而激活环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激物 (cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes, cGAS-STING) 通路,导致小胶质细胞活化^[32]。同时,星形胶质细胞通过分泌 IL-6、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 等炎症介质,进一步激活小胶质细胞,放大神经炎症反应^[32-33]。此外,研究显示七氟烷可经由 NF- κ B 信号通路促进 NLRP3 炎性小体的表达,其活化后释放 IL-1 β 和白细胞介素-18 (interleukin-18, IL-18),诱发神经炎症级联反应过程^[34]。

在炎症条件下,IL-6 可抑制海马区神经干细胞的增殖与分化,并通过损害突触可塑性进而损伤记忆功能^[35]。动物实验结果显示,幼鼠经七氟

表 1 七氟烷诱导 POCD 小鼠模型

Table 1 Sevoflurane-induced POCD mouse model

年龄 Year	浓度/% Concentration/%	时间/h Time/h	参考文献 References
7 日龄 7 days old	2.2	3	[23]
4 ~ 6 周龄 4 ~ 6 weeks old	1,2 和 4 1,2 and 4	5	[15]
6 ~ 8 周龄 6 ~ 8 weeks old	4	6	[24]
8 ~ 10 周龄 8 ~ 10 weeks old	3	6	[25]
12 月龄 12 months old	3	2	[19]
	2	6	[26]
	2	5	[14]
18 月龄 18 months old	2.5	5	[27]
	3	3	[20]
	3	2 h/d 连续 3 d 2 h/d for 3 consecutive day	[21]
18 月龄 18 months old	1.5,3 和 7 1.5,3 and 7	3	[22]
20 ~ 22 月龄 20 ~ 22 months old	2	6	[28]

烷暴露后,其海马区 IL-6 水平显著升高,并与认知功能障碍呈显著正相关^[29]。TNF- α 则主要通过激活肿瘤坏死因子受体 1 (tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1) 介导促凋亡信号通路,如 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路,加剧神经元损伤。虽然肿瘤坏死因子受体 2 (tumor necrosis factor receptor 2, TNFR2) 的激活可能具有神经保护作用,但在七氟烷暴露后,以 TNFR1 主导的促炎反应占据主导地位^[35]。临床研究显示, TNF- α 水平的升高与精神分裂症和阿尔茨海默病患者认知功能下降密切相关^[36-37]。例如,在阿尔茨海默病患者中,载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因多态性与 TNF- α 水平呈正相关,且 TNF- α 水平与认知功能损害程度显著相关^[38]。IL-1 β 则通过抑制神经前体细胞的增殖与分化,减少海马神经发生,并干扰长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 等记忆形成的关键机制^[39]。

神经炎症破坏了神经元-胶质细胞的稳态,抑制海马神经发生,最终导致空间记忆障碍。七氟烷暴露可能通过抑制血管内皮生长因子/磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (vascular endothelial growth factor/phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, VEGF/PI3K/AKT) 信号通路,影响幼鼠神经干细胞凋亡过程,进而减少神经干细胞的增殖与迁移,最终导致幼鼠学习记忆能力下降,且此效应可持续至麻醉后 3 周^[40]。综上所述,小胶质细胞的激活及其向促炎表型的极化,连同多种促炎因子的共同作用,是最终导致神经认知功能障碍的重要原因。

2.2 线粒体功能障碍与氧化应激

七氟烷通过抑制线粒体复合物 I/III 干扰电子传递链功能,导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 过量生成——复合物 I/III 是细胞内 ROS 主要来源,其功能受抑会诱发电子泄漏,进而与氧气反应生成超氧阴离子 (O_2^-) 等自由基^[41]。过量的 ROS 可引发脂质过氧化、蛋白质氧化修饰及 DNA 损伤;线粒体 DNA 因缺乏高效修复酶,其损伤易感性尤为显著^[42-43]。例如,ROS 可催化脂质过氧化反应产生丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 等毒性醛类化合物,破坏细胞膜结构完整性并损害线粒体膜电位^[43-44]。

研究表明,七氟烷麻醉后小鼠海马区 ATP 合成减少,此现象与线粒体膜电位下降直接相关^[45]。线粒体膜电位降低可激活凋亡通路,触发细胞色素 c 释放及 Caspase 级联反应,最终导致神经元凋亡^[41]。此外,ROS 积累还可通过抑制 NRF2 通路削弱细胞抗氧化防御能力,形成恶性循环^[46]。

PTEN 诱导激酶 1-Parkin (PINK1-Parkin) 通路作为线粒体自噬的关键调控机制,其功能下调将导致受损线粒体清除障碍。近期研究指出,线粒体质量控制失调可能是加剧神经损伤的重要因素。例如,抑制 NLRP3 炎症小体可激活 PINK1-Parkin 通路,从而缓解线粒体损伤及 ROS 积累^[47]。此外,ROS 诱导线粒体分裂与融合失衡,如动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 过度活化,可进一步干扰自噬过程,导致功能障碍线粒体堆积^[48-49]。综上,七氟烷通过抑制线粒体复合物 I/III 诱发 ROS 过量生成,破坏线粒体膜电位并抑制线粒体自噬,最终诱发形成损伤线粒体堆积与神经元凋亡的正反馈循环。

2.3 突触可塑性受损及 tau 蛋白磷酸化

学习与记忆过程依赖于 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA) 受体与 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDA) 受体的协同作用。其中,AMPA 受体负责介导快速的兴奋性信号传导,而 NMDA 受体则在强刺激下激活,增强突触信号传递。七氟烷可干扰 AMPA 受体与 NMDA 受体介导的信号通路,导致海马 CA1 区 LTP 效应显著减弱。研究表明,七氟烷通过激活促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin-releasing hormone, CRH)/CRH 受体 1 (CRH receptor 1, CRHR1)/Nectin-1 轴以及甲基化 CpG 结合蛋白 2 (methyl-CpG-binding protein 2, MeCP2)/环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP response element-binding protein, CREB)/脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)/沉默调节蛋白 1 (sirtuin 1, SIRT1) 等多条信号通路,最终下调突触后致密蛋白 95 (postsynaptic density protein 95, PSD-95)、脑发育调节蛋白 (drebrin) 和突触素 (synaptophysin) 等突触相关蛋白的表达,从而损害突触可塑性^[50]。强去极化可通过激活钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II

(calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II) 促进 AMPA 受体向突触膜的外排, 进而增强突触效能, 但七氟烷可抑制此过程^[51]。同时, 七氟烷暴露导致 PSD-95 表达量减少, 进而降低突触传递效率。实验显示, 幼鼠暴露于七氟烷 6 h 后, 其海马 CA1 区突触数量减少、突触间隙增宽, 且突触前膜线粒体呈现肿胀等病理改变。此外, 兴奋性突触后电位 (excitatory postsynaptic potential, EPSP) 斜率及 LTP 水平亦显著降低^[52]。类似研究证实, 七氟烷可上调幼鼠海马组织中多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1 (poly (ADP-ribose) polymerase 1, PARP-1) 的表达水平, 并改变 γ -氨基丁酸 A 型受体 (γ -aminobutyric acid type A receptor, GABAAR) $\alpha 1/\alpha 2$ 亚基的组成比例, 进一步支持其对幼鼠海马组织的神经毒性作用^[53]。有研究显示, 七氟烷暴露导致树突棘密度与长度减少, 而益母草碱通过上调 CaMK II/连接蛋白 36 (connexin 36, Cx36) 表达, 可有效逆转此损伤^[54], 这同样说明七氟烷对突触结构的潜在破坏效应。

研究差异源于七氟烷暴露浓度与时长: 幼鼠 4 h 短暂暴露虽未显著改变 LTP, 但会增强焦虑行为并改变 NMDA 受体亚基表达^[55]。而 6 h 暴露可显著损害 LTP 及空间记忆, 且伴随突触融合蛋白 (syntaxin) 表达异常^[52], 提示暴露时长通过累积效应加重突触可塑性损伤。

此外, 七氟烷还可能通过神经炎症反应、钙稳态失调等间接途径影响突触功能。研究指出, 七氟烷干扰神经元回路组装及髓鞘发育过程, 并通过 tau 蛋白磷酸化加剧认知功能障碍^[50]。现有研究表明, 七氟烷通过: 降低糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) Ser9 位点磷酸化水平, 激活其激酶活性, 直接诱导 tau 磷酸化, 此效应在老龄动物中更显著以及抑制蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 活性, 削弱 tau 去磷酸化能力, 与 GSK-3 β 协同形成“激酶-磷酸酶失衡”, 最终导致突触功能障碍与认知损伤^[56]。同样在老龄大鼠模型中, 七氟烷上调成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor 2, Fgf2) 的表达, 通过 PI3K/AKT 信号通路抑制 GSK-3 β 的失活, 最终增加 tau 蛋白的病理性磷酸化水平; 而应用 PI3K 特异性抑制剂可减轻认知损伤^[57]。除上述机制外, 突触前神经递质释放概率的降

低, 如突触素 1 (synapsin 1) 和突触结合蛋白 1 (synaptotagmin 1) 表达减少; 以及突触后 AMPA 受体胞吞作用增强, 如谷氨酸受体 A2 亚基 (glutamate receptor A2 subunit, GluA2) 磷酸化水平变化同样被视为关键机制^[58]。综上所述, 七氟烷通过抑制 AMPA 受体/NMDA 受体信号传导、破坏突触结构蛋白稳态、诱导 tau 蛋白过度磷酸化及神经炎症反应等多重途径损害突触可塑性与认知功能, 且其效应可随暴露浓度、持续时间及个体年龄的增长而加剧。

2.4 表观遗传调控异常

表观遗传 (epigenetics) 是不改变 DNA 序列、通过可逆化学修饰或染色质重塑调控基因表达的机制^[59]。七氟烷可导致老年大鼠认知障碍, 当海马 BDNF 基因启动子甲基化升高、BDNF 及其 mRNA 表达降低, 进而可损害突触可塑性与记忆功能^[60]。与之相似, 有研究显示, 新生儿期暴露于七氟烷的新生大鼠呈现出 BDNF 基因甲基化水平升高的情况, 这与幼鼠学习记忆受损以及认知功能障碍存在关联^[61]。有研究发现, 七氟烷麻醉后, 海马体中组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) (包括 HDAC3 和 HDAC6) 表达增加, 进而导致组蛋白去乙酰化水平提高, 染色质结构紧缩, 抑制了 BDNF 等基因的转录活性^[62]。此外, 七氟烷暴露通过降低甲基胞嘧啶双加氧酶 3 (ten-eleven translocation, TET3) 活性, 引发 SH3 和多个锚蛋白重复结构域蛋白 2 (SH3 and multiple ankyrin repeat domains protein 2, SHANK2) 基因 DNA 高甲基化, 致使 SHANK2 蛋白表达下降, 破坏突触后膜支架蛋白复合体, 最终诱发损害学习记忆和社会行为^[63]。同时, 七氟烷通过上调 DNMT1、DNMT3a 和 MeCP2 的表达, 增加活性调节细胞骨架相关蛋白 (activity-regulated cytoskeleton-associated protein, Arc) 基因和 Reelin (Reln) 基因启动子甲基化, 抑制其转录, 这可能与七氟烷对神经细胞功能的影响相关, 从而引发海马依赖性记忆障碍。在表观遗传调控中, 组蛋白 H3 第 9 位赖氨酸 (H3K9)、第 14 位赖氨酸 (H3K14) 和第 27 位赖氨酸 (H3K27) 等位点的乙酰化水平异常与突触可塑性相关基因表达下调存在联系^[64-65]。例如, 七氟烷可能通过抑制组蛋白乙酰转移酶的活性, 进一步加重认知功能

障碍^[66]。七氟烷诱导的神经炎症可能通过激活 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferase, DNMT), 加剧基因沉默, 形成恶性循环^[67]。综上, 七氟烷可通过诱导 DNA 甲基化与组蛋白去乙酰化等表观遗传异常, 抑制 BDNF、CREB、SHANK2 等认知关键基因表达, 进而破坏突触可塑性并引发记忆障碍。

2.5 BBB 通透性改变

七氟烷对 BBB 通透性的影响具有病理依赖性: 在神经炎症、非缺血等状态下, 其可下调紧密连接蛋白的表达与分布, 增加 BBB 通透性并促进外周炎症因子中枢浸润, 此效应与急性重症胰腺炎模型中紧密连接蛋白-1 (zonula occludens-1, ZO-1)、Occludin 的表达降低特征相似^[68]。具体而言, 七氟烷暴露可改变 ZO-1、Occludin 等蛋白的定位, 破坏内皮细胞间紧密连接结构完整性, 进而增加 BBB 通透性^[69]。此外, IL-1 β 已被证实可降低 ZO-1 和 Occludin 的表达, 并引起 Claudin-5 的重新分布, 进一步加剧 BBB 开放程度^[70-71]。七氟烷通过激活小胶质细胞及神经炎症通路, 促进外周炎症因子如 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 的释放。

这些细胞因子不仅可直接损伤内皮细胞, 还可通过下调紧密连接蛋白表达, 形成恶性循环, 放大 BBB 破坏效应^[72]。例如, TNF- α 和 IL-1 β 可显著降低 ZO-1、Claudin-5 等蛋白的表达水平^[71]。在非缺血性神经炎症模型中, 七氟烷可能通过抑制 NLRP3 炎症小体活性, 具体表现为减少 ROS 产生及 caspase-1 激活, 间接促进紧密连接蛋白降解。然而, 在缺血再灌注损伤模型中, 七氟烷则通过上调 Claudin-5、ZO-1 等蛋白发挥 BBB 保护作用^[73-74], 提示其效应具有双重性, 并高度依赖于病理背景^[75]。但脑缺血模型中, 七氟烷可通过抑制氧化应激、炎症小体激活增强紧密连接蛋白表达^[76], 与前述非缺血状态的效应矛盾——该差异可能源于实验模型 (缺血/非缺血)、七氟烷浓度 (亚麻醉/临床剂量) 及作用时间窗 (预处理/后处理), 故需结合具体病理条件分析其效应。

七氟烷可以通过激活神经炎症、破坏神经元突触可塑性、异常表观遗传调控等机制诱发 POCD, 详细机制汇总见表 2。总之, 七氟烷诱导 POCD 是多途径相互作用的结果, 并非单方面可导致的, 未来仍需进一步探究其发病机制。

表 2 七氟烷诱导 POCD 的机制通路

Table 2 Mechanistic pathways of sevoflurane-induced POCD

机制分类 Classification of mechanisms	关键分子/通路 Key molecules/pathways	具体效应 Specific effects	功能后果 Consequences	参考文献 References
神经炎症激活 Neuroinflammation activation	小胶质细胞极化 Microglial polarization	上调 miR-125b-5p, 激活 C/EBP α /STAT3 通路, 驱动 M1 促炎表型 Upregulation of miR-125b-5p, activation of C/EBP α /STAT3 pathway, driving M1 pro-inflammatory phenotype	释放 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子 Release of pro-inflammatory cytokines IL-6, TNF- α , IL-1 β	[30-33]
	线粒体 DNA 释放 Mitochondrial DNA release	诱导线粒体分裂, mtDNA 释放激活 cGAS-STING 通路 Induction of mitochondrial fission; mtDNA release activating cGAS-STING pathway	促进小胶质细胞活化 Promotion of microglial activation	[32]
	NLRP3 炎症小体 NLRP3 inflammasome	通过 NF- κ B 通路促进 NLRP3 表达, 释放 IL-1 β 、IL-18 Promotion of NLRP3 expression via NF- κ B pathway, release of IL-1 β , IL-18	引发神经炎症级联反应 Triggering neuroinflammatory cascade reaction	[34]
	促炎因子作用 Pro-inflammatory cytokine effects	IL-6 抑制海马神经干细胞增殖; TNF- α 激活 TNFR1 促凋亡通路; IL-1 β 抑制 LTP IL-6 inhibits hippocampal neural stem cell proliferation; TNF- α activates TNFR1 pro-apoptotic pathway; IL-1 β inhibits LTP	损害突触可塑性、减少神经发生、诱导神经元凋亡 Impairing synaptic plasticity, reducing neurogenesis, and inducing neuronal apoptosis	[29,35-39]

续表 2

机制分类 Classification of mechanisms	关键分子/通路 Key molecules/pathways	具体效应 Specific effects	功能后果 Consequences	参考文献 References
线粒体功能障碍 Mitochondrial dysfunction	复合物 I/III 抑制 Complex I/III inhibition	抑制电子传递链, 诱发电子泄漏 Inhibition of electron transport chain, inducing electron leakage	过量 ROS 生成(超氧阴离子 O_2^-) Excessive ROS generation (superoxide anion O_2^-)	[41-43]
	氧化应激损伤 Oxidative stress damage	ROS 催化脂质过氧化(产生 MDA), 破坏线粒体膜电位 ROS catalyzes lipid peroxidation (producing MDA), disrupts mitochondrial membrane potential	ATP 合成减少, 激活凋亡通路(细胞色素 c 释放、Caspase 级联) Reduced ATP synthesis, activation of apoptotic pathways (cytochrome c release, Caspase cascade)	[43-45]
	自噬失调 Autophagy dysregulation	抑制 PINK1-Parkin 通路, 损害线粒体自噬 Inhibition of PINK1-Parkin pathway, impairing mitophagy	受损线粒体堆积, ROS 持续积累 Accumulation of damaged mitochondria, persistent ROS accumulation	[47-49]
突触可塑性损伤 Synaptic plasticity impairment	受体信号抑制 Receptor signaling inhibition	干扰 AMPA/NMDA 受体功能, 抑制 CaMK II 活化 Interference with AMPA/NMDA receptor function, inhibition of CaMK II activation	LTP 减弱, 突触传递效率下降 Weakened LTP, decreased synaptic transmission efficiency	[50-52]
	突触结构破坏 Synaptic structural damage	下调 PSD-95, drebrin, synaptophysin 表达 Downregulation of PSD-95, drebrin, synaptophysin expression	突触数量减少, 间隙增宽, 树突棘密度降低 Reduced synapse number, widened synaptic cleft, decreased dendritic spine density	[50, 52, 54]
	神经递质异常 Neurotransmitter abnormality	减少突触素 1, 突触结合蛋白 1 表达 Reduced expression of synapsin 1 and synaptotagmin 1	突触前神经递质释放概率降低 Decreased probability of presynaptic neurotransmitter release	[58]
tau 蛋白磷酸化 tau protein phosphorylation	激酶-磷酸酶失衡 Kinase-phosphatase imbalance	降低 GSK-3 β Ser9 磷酸化(激活 GSK-3 β), 抑制 PP2A 活性 Reduced GSK-3 β Ser9 phosphorylation (activating GSK-3 β), inhibition of PP2A activity	tau 蛋白过度磷酸化, 破坏微管稳定性 tau hyperphosphorylation, disruption of microtubule stability	[56]
	Fgf2/PI3K/AKT 通路 Fgf2/PI3K/AKT pathway	上调 Fgf2, 通过 PI3K/AKT 抑制 GSK-3 β 失活 Upregulation of Fgf2, inhibiting GSK-3 β inactivation via PI3K/AKT	增加 tau 病理磷酸化(老龄模型显著) Increased pathological tau phosphorylation (significant in aged models)	[57]
表观遗传调控 Epigenetic regulation	DNA 甲基化 DNA methylation	BDNF, SHANK2, Arc, Reln 基因启动子高甲基化 Hypermethylation of BDNF, SHANK2, Arc, Reln gene promoters	抑制突触可塑性相关基因转录 Suppression of transcription of synaptic plasticity-related genes	[60-61, 63-65]
	组蛋白去乙酰化 Histone deacetylation	上调 HDAC3/HDAC6, 抑制组蛋白乙酰化 Upregulation of HDAC3/HDAC6, suppressing histone acetylation	染色质紧缩, BDNF/CREB 表达下调 Chromatin condensation, downregulation of BDNF/CREB expression	[62, 64, 66]
	表观遗传-炎症互作 Epigenetic-inflammation crosstalk	神经炎症激活 DNMTs, 加剧基因沉默 Neuroinflammation activates DNMTs, exacerbating gene silencing	形成恶性循环 Formation of a vicious cycle	[67]

续表 2

机制分类 Classification of mechanisms	关键分子/通路 Key molecules/pathways	具体效应 Specific effects	功能后果 Consequences	参考文献 References
BBB 破坏 BBB disruption	紧密连接蛋白下调 Downregulation of tight junction proteins	非缺血状态下: 下调 Claudin-5、ZO-1、Occludin 表达及分布 In non-ischemic states; downregulation the expression and distribution of Claudin-5, ZO-1, Occludin	BBB 通透性增加, 外周炎症因子中枢浸润 Increased BBB permeability, central infiltration of peripheral inflammatory factors	[68-71]
	炎症因子介导的恶性循环 Inflammatory cytokine-mediated vicious cycle	IL-1 β /TNF- α 进一步降解紧密连接蛋白 IL-1 β /TNF- α further degrade tight junction proteins	放大 BBB 破坏 Amplification of BBB damage	[70-72]
	双重性效应 Dual effects	缺血模型中: 七氟烷上调紧密连接蛋白, 抑制氧化应激(保护 BBB) In ischemic models; sevoflurane upregulates tight junction proteins and inhibits oxidative stress (protects BBB)	效应高度依赖病理背景 Effects highly dependent on pathological context	[73-76]
共性调节因素 Common regulatory factors	剂量/时间依赖性 Dose/time dependence	高浓度($\geq 2\%$)或长时间暴露(> 4 h)加剧损伤 High concentration ($\geq 2\%$) or prolonged exposure (> 4 h) exacerbates injury	认知障碍与浓度/时长正相关 Cognitive impairment positively correlates with concentration/duration	[15, 18, 52, 54]
	年龄易感性 Age susceptibility	老龄动物(12 ~ 22 月龄)更易出现 tau 磷酸化、线粒体自噬障碍 Aged animals (12 ~ 22 months old) are more susceptible to tau phosphorylation and mitophagy impairment	模拟人类老年 POCD Models human POCD in the elderly	[14, 19, 28, 56-57]

3 总结与展望

本综述系统整合当前七氟烷诱导 POCD 的研究进展, 明确其在老年人群中诱发认知障碍的潜在机制。模型构建上, 七氟烷因药代动力学优势成为优选, 但造模参数(年龄、浓度、时长)尚未统一, 影响研究可比性。七氟烷通过多条分子通路协同作用, 造成神经元功能受损与结构重塑障碍, 其通过激活神经炎症、诱发线粒体功能障碍、破坏突触结构、诱导 tau 蛋白过度磷酸化、调控表观遗传及改变血脑屏障通透性等多路径协同损伤认知, 其毒性效应具有剂量依赖性、时间累积性及年龄易感性。未来研究应致力于建立标准化的七氟烷诱导 POCD 动物模型, 统一动物年龄、麻醉浓度及暴露时间等关键参数, 以提高实验的可重复性与横向可比性。在此基础上, 建议系统比较七氟烷与其他常用麻醉药(如异丙酚)在神

经炎症激活、线粒体自噬等功能环节中的差异机制, 从而为临床麻醉策略的选择提供理论依据。此外, 七氟烷诱导的认知损伤涉及神经炎症、突触重塑、表观遗传等多通路协同互动, 单一干预策略效果有限, 今后应注重多靶点、多机制协同干预的研究, 例如联合使用抗炎制剂与组蛋白修饰调节药物, 以期实现更有效的认知功能保护及临床转化。

参 考 文 献(References)

- [1] ZHANG L, QIU Y, ZHANG Z F, et al. Current perspectives on postoperative cognitive dysfunction in geriatric patients: insights from clinical practice [J]. *Front Med*, 2024, 11: 1466681.
- [2] YANG X, HUANG X, LI M, et al. Identification of individuals at risk for postoperative cognitive dysfunction (POCD) [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2022, 15: 17562864221114356.
- [3] VARPAEI H A, FARHADI K, MOHAMMADI M, et al.

- Postoperative cognitive dysfunction: a concept analysis [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2024, 36(1): 133.
- [4] CUI R S, WANG K, WANG Z L. Sevoflurane anesthesia alters cognitive function by activating inflammation and cell death in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(5): 4127-4130.
- [5] QIAO Y, FENG H, ZHAO T, et al. Postoperative cognitive dysfunction after inhalational anesthesia in elderly patients undergoing major surgery: the influence of anesthetic technique, cerebral injury and systemic inflammation [J]. *BMC Anesthesiol*, 2015, 15: 154.
- [6] MICHA G, TZIMAS P, ZALONIS I, et al. Propofol vs sevoflurane anaesthesia on postoperative cognitive dysfunction in the elderly. A randomized controlled trial [J]. *Acta Anaesthesiol Belg*, 2016, 67(3): 129-137.
- [7] WALLIN R F, REGAN B M, NAPOLI MD, et al. Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent [J]. *Anesth Analg*, 1975, 54(6): 758-766.
- [8] JULLIAC B, COTILLON P, GUEHL D, et al. Target-controlled induction with 2.5% sevoflurane does not avoid the risk of electroencephalographic abnormalities [J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2013, 32(10): e143-e158.
- [9] 董传斌. 吸入性麻醉剂与脑缺血及神经保护的研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(16): 3615-3620.
- DONG C B. Research progress of inhalation anesthetics and cerebral ischemia and neuroprotection [J]. *Chin J Gerontol*, 2021, 41(16): 3615-3620.
- [10] 彭海. 新型吸入麻醉剂七氟烷的研究进展 [J]. *临床医学*, 2022, 42(9): 123-125.
- PENG H. Research progress of sevoflurane, a new inhalation anesthetic [J]. *Clin Med*, 2022, 42(9): 123-125.
- [11] EGER E I. Isoflurane: a review [J]. *Anesthesiology*, 1981, 55(5): 559-576.
- [12] LI D, LIU L, LI L, et al. Sevoflurane induces exaggerated and persistent cognitive decline in a type II diabetic rat model by aggregating hippocampal inflammation [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 886.
- [13] SELLER S. Comparison of isoflurane and sevoflurane anesthesia in holstein calves for placement of portal and jugular vein cannulas [J]. *Am J Anim Vet Sci*, 2013, 8(1): 1-7.
- [14] HE B, WANG J. *METTL3* regulates hippocampal gene transcription via N6-methyladenosine methylation in sevoflurane-induced postoperative cognitive dysfunction mouse [J]. *Aging*, 2021, 13(19): 23108-23118.
- [15] ZHU Z, MA L. Sevoflurane induces inflammation in primary hippocampal neurons by regulating *Hoxa5/Gm5106/miR-27b-3p* positive feedback loop [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 12215-12226.
- [16] ZHENG D, WANG H, ZHOU Y, et al. Ac-YVAD-cmk ameliorated sevoflurane-induced cognitive dysfunction and revised mitophagy impairment [J]. *PLoS One*, 2023, 18(1): e0280914.
- [17] SCHOLZE M, KORTENKAMP A. Statistical power considerations show the endocrine disruptor low-dose issue in a new light [J]. *Environ Health Perspect*, 2007, 115(1): 84-90.
- [18] XIE Y, HUANG J, CHEN Y. Exogenous recombinant Hsp70 attenuates sevoflurane anesthesia-induced cognitive dysfunction in aged mice [J]. *Brain Behav*, 2023, 13(1): e2861.
- [19] POZZI F E, CONTI E, APPOLLONIO I, et al. Predictors of response to acetylcholinesterase inhibitors in dementia: a systematic review [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 998224.
- [20] YU L, ZHANG X, WANG X, et al. Regulation and molecular mechanism of histone acetylation modification in sevoflurane-induced PCOD in mice [J]. *J King Saud Univ Sci*, 2020, 32(2): 1312-1318.
- [21] WANG T, WU X, ZHAO X, et al. Sevoflurane alters serum metabolites in elders and aging mice and increases inflammation in hippocampus [J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 1241-1253.
- [22] NIU Y, LIAO G, MIAO Z, et al. Role of hippocampal glutamatergic synaptic alterations in sevoflurane-induced cognitive dysfunction in aged mice [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(10): e70093.
- [23] 王学磊, 张健星, 张加强. 七氟醚的麻醉时间对大鼠认知功能及对海马内 AChE 和 $\text{A}\beta$ 1-42 含量的影响 [J]. *药物评价研究*, 2020, 43(3): 462-467.
- WANG X L, ZHANG J X, ZHANG J Q. Effects of sevoflurane anesthesia time on cognitive function and AChE and $\text{A}\beta$ 1-42 in hippocampus of rats [J]. *Drug Eval Res*, 2020, 43(3): 462-467.
- [24] 陈雅慧, 马芬芬, 田艺苑, 等. 多次吸入七氟醚对幼鼠学习记忆的影响实验研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2024, 53(3): 318-321.
- CHEN Y H, MA F F, TIAN Y Y, et al. Experimental study on the effect of repeated inhalation of sevoflurane on learning and memory in young rats [J]. *Shaanxi Med J*, 2024, 53(3): 318-321.
- [25] 熊璐, 王子高. 神经生长因子对七氟醚诱导的小鼠基底前脑胆碱能系统退变的治疗作用 [J]. *神经解剖学杂志*, 2022, 38(4): 390-394.
- XIONG L, WANG Z G. Therapeutic effects of nerve growth factor on sevoflurane-induced basal forebrain cholinergic system degeneration in mice [J]. *Chin J Neuroanat*, 2022, 38(4): 390-394.

- [26] YU Y, ZHANG W, ZHU D, et al. LncRNA Rian ameliorates sevoflurane anesthesia-induced cognitive dysfunction through regulation of miR-143-3p/LIMK1 axis [J]. Hum Cell, 2021, 34(3): 808–818.
- [27] YANG N S Y, ZHONG W J, SHA H X, et al. mtDNA-cGAS-STING axis-dependent NLRP3 inflammasome activation contributes to postoperative cognitive dysfunction induced by sevoflurane in mice [J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(5): 1927–1946.
- [28] ZHOU Y, ZHANG Y, WANG H, et al. Microglial pyroptosis in hippocampus mediates sevoflurane-induced cognitive impairment in aged mice via ROS-NLRP3 inflammasome pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 116: 109725.
- [29] DZYUBENKO E, SARDARI M, HERMANN D M. Editorial: the role of inflammation in neurodegenerative diseases [J]. Front Cell Neurosci, 2023, 17: 1192514.
- [30] ZUO C, MA J, PAN Y, et al. Isoflurane and sevoflurane induce cognitive impairment in neonatal rats by inhibiting neural stem cell development through microglial activation, neuroinflammation, and suppression of VEGFR2 signaling pathway [J]. Neurotox Res, 2022, 40(3): 775–790.
- [31] XU Z, YAO X, ZHAO Y, et al. C/EBP α involvement in microglial polarization via HDAC1/STAT3 pathway aggravated sevoflurane-induced cognitive impairment in aged rats [J]. PeerJ, 2023, 11: e15466.
- [32] LI Y, CUI J, LIU L, et al. mtDNA release promotes cGAS-STING activation and accelerated aging of postmitotic muscle cells [J]. Cell Death Dis, 2024, 15(7): 523.
- [33] TAN Q, ZHANG C, RAO X, et al. The interaction of lipocalin-2 and astrocytes in neuroinflammation: mechanisms and therapeutic application [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1358719.
- [34] YANG Y, HANG W, LI J, et al. Effect of general anesthetic agents on microglia [J]. Aging Dis, 2024, 15(3): 1308–1328.
- [35] CHILDS R, KARAMACOSKA D, LIM C K, et al. “Let’s talk about sex, inflammaging, and cognition, baby”: a meta-analysis and meta-regression of 106 case-control studies on mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease [J]. Brain Behav Immun Health, 2024, 40: 100819.
- [36] BAEK S H, KIM H, KIM J W, et al. Association between peripheral inflammatory cytokines and cognitive function in patients with first-episode schizophrenia [J]. J Pers Med, 2022, 12(7): 1137.
- [37] SERAFINI S, FERRETTI G, MONTEROSSO P, et al. TNF- α levels are increased in patients with subjective cognitive impairment and are negatively correlated with β Amyloid-42 [J]. Antioxidants (Basel), 2024, 13(2): 216.
- [38] 薛萌, 李芳, 高莉娜, 等. 阿尔茨海默病患者 ApoE 基因多态性与 IL-6 及 TNF- α 的相关性研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(16): 1689–1692.
- XUE M, LI F, GAO L N, et al. ApoE gene polymorphism and expression of IL-6 and TNF- α in Alzheimer’s disease [J]. J Clin Exp Med, 2023, 22(16): 1689–1692.
- [39] HORGUSLUOGLU E, NUDELMAN K, NHO K, et al. Adult neurogenesis and neurodegenerative diseases: a systems biology perspective [J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2017, 174(1): 93–112.
- [40] 尹楠, 严恩石, 刘莉, 等. 高浓度七氟醚通过抑制 VEGF/PI3K/AKT 信号通路诱导神经干细胞凋亡的研究 [J]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2018, 8(5): 284–291.
- YIN N, YAN E S, LIU L, et al. High concentration sevoflurane induces apoptosis of neural stem cells by inhibiting VEGF/PI3K/AKT signaling pathway [J]. Chin J Cell Stem Cell (Elect Ed), 2018, 8(5): 284–291.
- [41] GRÜNING N M, RALSER M. Monogenic disorders of ROS production and the primary anti-oxidative defense [J]. Biomolecules, 2024, 14(2): 206.
- [42] WEI L, SHAO L, FENG X, et al. Central nervous system toxicity of metallic nanoparticles [J]. Int J Nanomed, 2015: 4321.
- [43] LIU Z, WANG J, JIN X, et al. 1, 8-cineole alleviates OGD/R-induced oxidative damage and restores mitochondrial function by promoting the Nrf2 pathway [J]. Biol Pharm Bull, 2023, 46(10): 1371–1384.
- [44] MISRANI A, TABASSUM S, YANG L. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Alzheimer’s disease [J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 617588.
- [45] RYAN B J, HOEK S, FON E A, et al. Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson’s: from familial to sporadic disease [J]. Trends Biochem Sci, 2015, 40(4): 200–210.
- [46] WANG F, DEZFOULI A B, KHOSRAVI M, et al. Cannabidiol-induced crosstalk of apoptosis and macroautophagy in colorectal cancer cells involves p53 and Hsp70 [J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 286.
- [47] WENG L, LUO Y, LUO X, et al. The common link between sleep apnea syndrome and osteoarthritis: a literature review [J]. Front Med, 2024, 11: 1401309.
- [48] AKBAR M, ESSA M M, DARADKEH G, et al. Mitochondrial dysfunction and cell death in neurodegenerative diseases through nitroxidative stress [J]. Brain Res, 2016, 1637: 34–55.
- [49] MARTINS A C, VIRGOLINI M B, ÁVILA D S, et al. Mitochondria in the spotlight: *C. elegans* as a model

- organism to evaluate xenobiotic-induced dysfunction [J]. *Cells*, 2023, 12(17): 2124.
- [50] SUN M, XIE Z, ZHANG J, et al. Mechanistic insight into sevoflurane-associated developmental neurotoxicity [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2022, 38(6): 927-943.
- [51] LÜSCHER C, MALENKA R C. NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD) [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4(6): a005710.
- [52] 宗川曰, 李茂. 七氟烷暴露对发育大鼠海马神经元可塑性的影响及机制 [J]. *医药导报*, 2020, 39(2): 139-145.
- ZONG C Y, LI M. Effect and mechanism of sevoflurane exposure on the plasticity of hippocampal neurons in developing rats [J]. *Her Med*, 2020, 39(2): 139-145.
- [53] 谢思宁, 叶虹, 李俊发, 等. 七氟醚对幼鼠海马组织神经元凋亡和 γ -氨基丁酸 A 受体 $\alpha 1/\alpha 2$ 亚型组成及远期空间探索能力的影响 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2016, 37(2): 126-131.
- XIE S N, YE H, LI J F, et al. Effects of sevoflurane on neuronal apoptosis, γ -aminobutyric acid A receptor $\alpha 1/\alpha 2$ subtype composition and long-term spatial exploration ability in hippocampus of young rats [J]. *Int J Anesthesiol Resusc*, 2016, 37(2): 126-131.
- [54] 肖志博, 金辉, 谢海, 等. 益母草碱基由 CaMK II/Cx36 信号对七氟醚诱导幼鼠突触可塑性的改善作用 [J]. *河北医药*, 2022, 44(24): 3701-3705.
- XIAO Z B, JIN H, XIE H, et al. Effects of Leonurine on synaptic plasticity of sevoflurane-induced infant mice based on CaMK II/Cx36 signal [J]. *Hebei Med J*, 2022, 44(24): 3701-3705.
- [55] 郑少强, 陈雪, 王雅杰, 等. 七氟烷对幼鼠脑细胞凋亡和远期学习记忆功能的影响 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2015, 47(4): 674-678.
- ZHENG S Q, CHEN X, WANG Y J, et al. Effects of sevoflurane on brain neuroapoptosis and ability of long-term learning and memory in newborn rats [J]. *J Peking Univ (Health Sci)*, 2015, 47(4): 674-678.
- [56] CHEN Z, WANG S, MENG Z, et al. Tau protein plays a role in the mechanism of cognitive disorders induced by anesthetic drugs [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1145318.
- [57] XIE X, ZHANG X, LI S, et al. Involvement of Fgf2-mediated tau protein phosphorylation in cognitive deficits induced by sevoflurane in aged rats [J]. *Mol Med*, 2024, 30(1): 39.
- [58] FOURNEAU J, CANU M H, DUPONT E. Sensorimotor perturbation induces late and transient molecular synaptic proteins activation and expression changes [J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(12): 2534-2545.
- [59] SATO F, TSUCHIYA S, MELTZER S J, et al. microRNAs and epigenetics [J]. *FEBS J*, 2011, 278(10): 1598-1609.
- [60] NI C, QIAN M, GENG J, et al. DNA methylation manipulation of memory genes is involved in sevoflurane induced cognitive impairments in aged rats [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 211.
- [61] LI S, WANG B. Sevoflurane induces cognitive dysfunction by modulating PER2 methylation to block AKT pathway-suppressed NLRP3 inflammatory vesicle in microglia [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2025, 47(4): 441-449.
- [62] RUMP K, ADAMZIK M. Epigenetic mechanisms of postoperative cognitive impairment induced by anesthesia and neuroinflammation [J]. *Cells*, 2022, 11(19): 2954.
- [63] SONG S, ZHAO W, JI Y, et al. SHANK2 protein contributes to sevoflurane-induced developmental neurotoxicity and cognitive dysfunction in C57BL/6 male mice [J]. *Anesthesiol Perioper Sci*, 2023, 1(1): 2.
- [64] JU L S, YANG J J, MOREY T E, et al. Role of epigenetic mechanisms in transmitting the effects of neonatal sevoflurane exposure to the next generation of male, but not female, rats [J]. *Br J Anaesth*, 2018, 121(2): 406-416.
- [65] SIGNAL B, PHIPPS A J, GILES K A, et al. Ageing-related changes to H3K4me3, H3K27ac, and H3K27me3 in purified mouse neurons [J]. *Cells*, 2024, 13(16): 1393.
- [66] MARTÍNEZ-LEVY G A, CRUZ-FUENTES C S. Genetic and epigenetic regulation of the brain-derived neurotrophic factor in the central nervous system [J]. *Yale J Biol Med*, 2014, 87(2): 173-186.
- [67] MA L H, YAN J, JIAO X H, et al. The role of epigenetic modifications in neurotoxicity induced by neonatal general anesthesia [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 877263.
- [68] 钟文雁. ZO-1、Occludin、IL-18 在急性重症胰腺炎肠黏膜中的表达 [J]. *齐鲁护理杂志*, 2015, 21(13): 123-124.
- ZHONG W Y. Expression of ZO-1, Occludin, and IL-18 in the intestinal mucosa of acute severe pancreatitis [J]. *J Qilu Nurs*, 2015, 21(13): 123-124.
- [69] HUANG X, YING J, YANG D, et al. The mechanisms of sevoflurane-induced neuroinflammation [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 717745.
- [70] VERSELE R, SEVIN E, GOSSELET F, et al. TNF- α and IL-1 β modulate blood-brain barrier permeability and decrease amyloid- β peptide efflux in a human blood-brain barrier model [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10235.
- [71] HUANG X, HUSSAIN B, CHANG J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(1): 36-47.
- [72] 徐达, 许旭东, 潘春英, 等. 亚麻醉浓度的七氟烷对局灶

- 性脑缺血再灌注大鼠血脑屏障通透性的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(5): 1223-1228.
- XU D, XU X D, PAN C Y, et al. Effect of subanesthetic concentrations of sevoflurane on blood-brain barrier permeability in rats with focal cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(5): 1223-1228.
- [73] 毛艺锟, 王士雷, 吴秀云, 等. 七氟烷后处理对大鼠脑缺血再灌注损伤保护作用的研究 [J]. 精准医学杂志, 2024, 39(2): 125-129, 133.
- MAO Y K, WANG S L, WU X Y, et al. Protective effect of sevoflurane postconditioning against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. J Precis Med, 2024, 39(2): 125-129, 133.
- [74] 付瑶, 李林. 七氟醚通过抑制细胞焦亡减轻蛛网膜下腔出血后早期脑损伤 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2022, 43(11): 1128-1135.
- FU Y, LI L. Sevoflurane alleviates early brain injury after subarachnoid hemorrhage by inhibiting cell apoptosis [J]. Int J Anesthesiol Resusc, 2022, 43(11): 1128-1135.
- [75] 陈勇, 范军朝, 庞红利, 等. 七氟醚后处理对脑缺血/再灌注损伤大鼠的脑保护作用及对 ROS/TXNIP/NLRP3 通路的影响 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2021, 42(1): 8-14.
- CHEN Y, FAN J Z, PANG H L, et al. Protective effect of sevoflurane postconditioning on brain and its effect on ROS/TXNIP/NLRP3 pathway in rats with cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. Int J Anesthesiol Resusc, 2021, 42(1): 8-14.
- [76] 林晓峰, 赵艳茹, 黄子俊. 右美托咪定对术后认知功能障碍大鼠脑中 A β 蛋白沉积和突触间 Ach 传递的影响 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2021, 29(9): 563-567.
- LIN X F, ZHAO Y R, HUANG Z J. Effects of dexmedetomidine on A β deposition and intersynaptic Ach transmission in brain of postoperative cognitive dysfunction rats [J]. J Brain Nerv Dis, 2021, 29(9): 563-567.
- [收稿日期] 2025-08-02

《中国实验动物学报》稿约

国内刊号 CN 11-2986/Q 国际刊号 ISSN 1005-4847 邮局代号 2-748

一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊),以理论与实践、普及与提高相结合为宗旨,征稿的范围是与实验动物与动物实验相关的生命科学各分支学科,栏目设置包括研究报告、研究快报和进展与综述。要求来稿材料翔实、数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)统计源期刊、《中国学术期刊文摘》来源期刊;被中国生物学文献数据库、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》(北大核心)等数据库收录。

二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章字数在 6000 字之内。

投稿网址:<http://zgswdw.cnjournals.com/>

期待您的来稿!