赵庆盼,兰瑞. 七氟醚致老年患者术后认知功能障碍的机制研究进展［J］. 中国比较医学杂志, 2026, 36(19): 139-150.
Zhao QP, Lan R. Research progress on the mechanism of sevoflurane-induced postoperative cognitive impairment in the elderly［J］. Chin J Comp Med, 2026, 36(19): 139-150.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2026.19.014

七氟醚致老年患者术后认知功能障碍的机制研究进展

赵庆盼[1,2],兰　瑞[2,3,4*]

(1.河南中医药大学第一附属医院麻醉科,郑州　450000;2.河南中医药大学第一临床医学院,郑州　450000;
3.河南中医药大学第一附属医院脑病二病区,郑州　450000;4.中西医防治重大疾病河南省协同创新中心,郑州　450000)

【摘要】　随着全球人口老龄化进程的加速,老年患者接受外科手术的比例逐年上升,七氟醚诱发的老年患者术后认知功能障碍(POCD)已成为影响术后康复与生活质量的重大临床挑战。七氟醚是临床老年患者麻醉首选吸入药,其 POCD 风险显著高于丙泊酚等静脉麻醉药,因此成为围手术期神经认知障碍研究的核心药物。本文系统综述了七氟醚致老年患者 POCD 的流行病学特征、七氟醚的化学特性与临床优势,并重点探讨其可能的作用机制,包括神经炎症反应、氧化应激损伤、激素失衡、神经元焦亡等方面。同时,本文总结了针对这些机制环节的潜在干预靶点及药物研究进展,并对未来研究方向进行展望,以期为临床防治提供理论依据。

【关键词】　七氟醚;老年患者;术后认知功能障碍;炎症机制;靶点药物
【中图分类号】R614;R741;R338　　**【文献标识码】**A　　**【文章编号】**1671-7856 (2026) 19-0139-12

Research progress on the mechanism of sevoflurane-induced postoperative cognitive impairment in the elderly

ZHAO Qingpan[1,2], LAN Rui[2,3,4*]

(1. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China. 2. the First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000. 3. Brain Disease Ward 2 of the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000. 4. Henan Province Collaborative Innovation Center for Traditional Chinese and Western Medicine Prevention and Treatment of Major Diseases, Zhengzhou 450000)

【Abstract】　With the acceleration of population aging worldwide, the proportion of elderly patients undergoing surgical procedures continues to increase. Sevoflurane-induced postoperative cognitive dysfunction (POCD) has become an important clinical challenge affecting postoperative rehabilitation and quality of life in elderly patients.

[**基金项目**]河南省科技研发计划联合基金(242301420094);河南省高等学校重点科研项目(25A360005);河南省博士后基金(HN2025077);国家自然科学基金(81973618,81503422);河南省科学技术厅基金(HNCMS202436);第六批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药人教函[2025]256 号)。
[**作者简介**]赵庆盼(1991—),女,在读博士研究生,研究方向:中西医结合防治认知功能障碍。E-mail:zqphyw@163.com
[**通信作者**]兰瑞(1984—),女,主任医师,博士生导师,研究方向:中西医结合防治神经系统疾病。E-mail:lanrui2121@163.com

Sevoflurane, the preferred inhalational anesthetic in older patients, has a significantly higher POCD risk than intravenous anesthetics such as propofol, making its contribution to perioperative neurocognitive disorders a subject of ongoing investigation. This review summarizes the epidemiological characteristics of POCD in older adults and the physicochemical properties and clinical advantages of sevoflurane. It also explores the potential mechanisms underlying sevoflurane-associated POCD, including neuroinflammation, oxidative stress, hormonal imbalance, and neuronal pyroptosis. Finally, the review summarizes potential therapeutic targets and recent advances in pharmacological interventions directed at these mechanistic pathways, and proposes priorities for future research. This review aims to provide a theoretical basis for clinical prevention and treatment of POCD in older adults.

【Keywords】 sevoflurane; elderly patients; postoperative cognitive impairment; inflammatory mechanism; target drugs

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

七氟醚引起的围手术期神经认知障碍(perioperative neurocognitive disorders, PND),尤其是术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction,POCD),已成为影响老年患者术后康复和长期生活质量的突出临床问题。该并发症不仅增加老年患者不良预后的风险,也给公共卫生体系带来沉重负担。并非所有麻醉药物均会诱发 POCD,静脉麻醉药(丙泊酚、右美托咪定)的神经毒性较弱,而吸入麻醉药(七氟醚、异氟烷、地氟烷)更易触发神经炎症与氧化应激,其中七氟醚因临床应用最广、老年患者使用频率最高,成为 POCD 机制研究的核心对象[1,2]。目前七氟醚致老年患者 POCD 的具体病理机制尚未完全阐明,因此深入探究其病理生理基础、揭示七氟醚致老年患者 POCD 发生的潜在机制,并积极寻找有效的预防与干预策略,已成为老年外科学、麻醉学及 PND 研究领域迫切需要解决的重要课题。

七氟醚致老年患者 POCD 的发生机制复杂,系患者自身因素、手术创伤与麻醉药物神经毒性协同作用的结果。其中,高龄作为最明确的独立危险因素,与基础认知状态等患者自身特质共同构成发病易感基础;而手术创伤引发的外周及中枢神经炎症反应、氧化应激、激素稳态失衡(如皮质醇水平波动)、神经元焦亡、异常细胞凋亡激活、病理性蛋白沉积及神经递质紊乱等病理生理过程,与七氟醚直接的神经毒性作用相互叠加,共同驱动 POCD 发生发展[3-5]。本文旨在系统综述七氟醚致老年患者 POCD 的核心分子机制,并梳理针对上述机制的潜在干预靶点及相关抑制剂研究进展。

1 七氟醚致老年患者 POCD 的流行病学特征与临床特点

1.1 流行病学特征

老年患者 POCD 是指其在经历外科手术后出现的认知功能下降,通常发生于术后数天至数周,部分患者症状可持续数月甚至数年。老年患者 POCD 发病率为 10%~40%,年龄为主要独立危险因素,尤其是 65 岁以上人群[6]。研究证实麻醉药物与 POCD 风险具有药物种类差异性,七氟醚麻醉后的 POCD 发生率为 15%~40%,显著高于丙泊酚静脉麻醉(8%~20%),地氟烷麻醉后的 POCD 风险(0%~28.3%)略低于七氟醚,异氟烷麻醉后的 POCD 风险(10%~48.5%)与七氟醚接近[7]。研究显示,七氟醚麻醉后所致 POCD 发生率显著高于部分静脉麻醉药,尤其在心脏、骨科等大手术后更为明显[8]。POCD 不仅延长住院时间、增加医疗负担,还与远期痴呆风险上升相关。目前流行病学研究仍受诊断标准不一、混杂因素多等限制,亟需更多高质量临床研究明确七氟醚在 POCD 中的作用[9]。

1.2 临床特征

七氟醚作为临床常用的吸入性麻醉药,在老年患者中应用时其诱导的 POCD 具有年龄依赖性、时间相关性、症状特异性等核心临床特点。老年患者(尤其是≥65 岁)是高发人群,且年龄越大,风险越高。早期 POCD 多发于术后 24~72 h 内,发生率相对较高,症状通常较轻微,部分患者可自行缓解,易被临床忽视。延迟性 POCD 在术后 1~3 个月仍存在认知功能异常,发生率相对低,但持续时间长,对患者远期生活质量影响更

大。七氟醚诱导的 POCD 也与手术类型密切相关,骨科、腹部等创伤较大的手术,术后炎症反应更剧烈,POCD 发生风险和持续时间均会增加[10]。

与其他麻醉药对比,七氟醚对海马体的损伤更具靶向性,记忆障碍更突出;丙泊酚可抑制神经炎症,POCD 以注意力轻度下降为主;地氟烷血/气分配系数更低,苏醒更快,神经炎症激活程度弱于七氟醚,POCD 风险降低约 30%[7]。七氟醚致老年患者 POCD 的症状主要累及记忆、注意力与执行功能三大认知域,具有非特异性与波动性。记忆障碍以近期记忆与学习能力下降为主;注意力下降表现为专注困难、信息处理速度减慢;执行功能受损导致计划、解决问题及情绪调节能力减退[11,12]。相较于丙泊酚等静脉麻醉药,七氟醚致 POCD 的机制特点在于中枢炎症反应更显著,且对海马体(尤其是记忆相关功能)的靶向损伤更突出,导致记忆相关症状更为明显[13]。

2　七氟醚的研究现状

2.1　七氟醚的基本特征与临床优势

七氟醚是一种卤代甲基乙基醚,化学结构为 $FCH_2OCH(CF_3)_2$。常温下为无色无味、无刺激性的挥发性液体。其血/气分配系数低(0.65),诱导与苏醒迅速;油/气分配系数适中(53),麻醉效能稳定;成人最低肺泡有效浓度为 1.7%~2.0%。七氟醚对呼吸道无刺激,适用于吸入诱导。

药代动力学方面,七氟醚代谢率低(3%~5%),主要经肺原形排出,肝肾影响小。其药效学特征包括剂量依赖性中枢抑制、轻度循环抑制(以血压下降为主,不增加心肌敏感性)、呼吸抑制伴支气管扩张作用,并能增强肌松药效果。

基于剂量-神经毒性相关性研究,老年患者七氟醚呼气末浓度推荐控制在 1.0%~1.5%、麻醉持续时间≤3 h,该干预策略可显著降低 POCD 风险;当浓度>2.0%或持续时间>4 h,神经炎症与神经元焦亡通路激活风险呈指数上升,POCD 发生率提升 2~3 倍[14]。

综上,七氟醚在临床应用中表现出显著的优势。其诱导平稳、迅速,尤适用于困难气道患者;苏醒快且质量高,恶心呕吐发生率低;对心功能影响小,适用于心血管手术及老年患者;气道友好,是哮喘/慢阻肺患者的理想选择;肝肾毒性低,麻醉深度易于调节,并具有可靠遗忘作用[15,16]。

2.2　七氟醚的临床挑战

尽管七氟醚在临床麻醉中具备诸多优势,但其应用过程中仍面临挑战。近年来大量研究证实,七氟醚暴露与 POCD 的发生密切相关,这一问题已成为其临床应用中备受关注的挑战之一。七氟醚并非 POCD 风险最严重的麻醉药,异氟烷神经毒性与七氟醚相当,但七氟醚的临床适用性更强、使用范围更广,因此其 POCD 相关临床问题更突出。七氟醚所致 POCD 的发生时间窗较宽,多出现于术后数周至数月内,部分患者甚至迁延数年,其病程特点与手术创伤程度、患者自身神经储备及修复能力密切相关[17]。并非所有七氟醚相关 POCD 均能够完全逆转,严重者可进展为持续性认知缺陷,造成永久性认知功能域损害,甚至加速向轻度认知障碍或痴呆转化,最终导致不可逆的功能丧失[18,19]。目前研究显示,七氟醚致 POCD 的患病率因手术类型、麻醉方式、评估工具及评估时间点的不同而存在较大差异。机制研究方面,除手术创伤本身的作用外,七氟醚等麻醉药物已被大量研究证实是诱发或加重 POCD 的关键外源性因素[20]。具体而言,七氟醚暴露可诱发神经炎症反应、神经元焦亡、β 淀粉样蛋白沉积增多等神经病理改变[21,22]。例如,单纯使用挥发性麻醉剂已被报道可导致术后异常社交行为和类自闭症谱系障碍样神经功能障碍,而七氟醚的神经毒性效应可能通过神经炎症、神经递质失衡或脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)浓度降低等机制介导[23]。

然而,当前七氟醚致 POCD 的确切、完整病理生理网络尚未完全阐明。手术应激与七氟醚如何协同参与 POCD 的发生发展、个体遗传易感性对发病风险的影响,以及神经炎症、神经元焦亡、蛋白病理改变等不同神经病理过程在疾病不同阶段的主次关系,均存在大量研究空白。此外,临床层面目前仍缺乏针对七氟醚相关 POCD 的特异性防治手段。因此,系统且深入地探讨七氟醚在老年患者 POCD 中的病理生理发病机制,对于制定有效的预防与治疗策略具有关键指导意义。

3　七氟醚影响 POCD 的分子机制

七氟醚导致 POCD 涉及多方面的病理生理机

制,主要包括神经炎症、氧化应激、激素失衡、神经元细胞焦亡等过程,且这些机制间存在复杂的相互作用。

3.1 神经炎症

神经炎症在七氟醚所致 POCD 中起着关键作用,七氟醚被认为是触发神经炎症的重要上游因子之一。动物实验表明,七氟醚暴露可引起成年啮齿动物全身性及神经炎症反应,其机制主要涉及对小胶质细胞等胶质细胞的经典激活,进而促进促炎细胞因子的释放[24]。在七氟醚麻醉或手术刺激下,神经元与小胶质细胞可被激活,伴随核因子 κB(nuclear factor kappa-B,NF-κB)信号通路的活化,并促使白细胞介素(interleukin,IL)-1β、IL-6、肿瘤坏死因子-α 等炎症细胞因子生成,这些因子在术后 30 min 内即可检测到[25]。研究进一步证实七氟醚可通过激活成熟海马内的 NF-κB 信号级联,增强细胞因子的分泌[26]。此外,七氟醚能加速小胶质细胞的迁移与活化,并增强其吞噬功能[27]。例如,4% 七氟醚处理 6 h 可通过 NF-κB 途径使小胶质细胞中 IL-6 表达增加[28]。

七氟醚激活小胶质细胞并调节炎症因子表达的机制涉及多条信号通路。除 NF-κB 通路外,Notch 信号通路、Toll 样信号通路、腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK)信号通路等也参与调控 IL-1β、IL-6、肿瘤坏死因子-α 等因子的表达[29-31]。这些炎症因子的上调不仅直接诱发神经炎症与神经损伤,进而促进 POCD 发生[32,33],还可通过激活钙依赖性蛋白酶引起神经元氧化损伤,增加氧自由基生成,促进神经元凋亡,最终导致认知功能障碍[34-36]。

在分子层面上,七氟醚可通过多种途径加剧神经炎症反应。例如,七氟醚通过下调海马过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的活性,增强小胶质细胞介导的神经炎症,从而加重认知衰退[37];其通过 YTH 结构域家族蛋白 1 调节双特异性磷酸酶 6,增强 POCD 中的神经炎症[38];IL-17A 则经由 NF-κB 通路促进七氟醚麻醉老年大鼠的神经炎症与认知损害[39]。相反,神经红蛋白可通过抑制神经炎症、调节小胶质细胞极化减轻七氟醚对大鼠的神经毒性[40,41]。

此外,七氟醚暴露还可激活脑内炎症小体,促使焦亡关键执行蛋白消皮素 D 被切割活化,进而触发细胞焦亡[42]。有意思的是,七氟醚也能通过促进 v-maf 肌筋膜纤维肉瘤癌基因同源物 B(v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B,Mafb)和双特异性磷酸酶 14(dual specificity phosphatase 14,DUSP14)的表达,抑制氧糖剥夺导致的海马神经元焦亡[43]。整体而言,七氟醚引发的持续性神经炎症不仅直接损伤神经元,还通过促进活性氧(reactive oxygen species,ROS)大量生成,为氧化应激创造条件,并形成有利于神经元焦亡的炎性微环境。

3.2 氧化应激

氧化应激是指机体氧化与抗氧化系统失衡的病理状态,其核心特征是 ROS 的过量积累。当 ROS 的生成速率超过内源性抗氧化系统的清除能力时,其过量蓄积会损伤蛋白质、脂质与脱氧核糖核酸等生物大分子,破坏细胞结构与功能,最终导致认知损伤[44]。在神经炎症背景下,浸润的免疫细胞(如肥大细胞和白细胞)可发生“呼吸爆发”,显著增加 ROS 的释放[45,46];同时,炎症因子如 IL-6 和肿瘤坏死因子-α 也参与驱动氧化应激反应[47]。神经炎症与氧化应激相互加剧,形成恶性循环,共同损伤神经元,最终导致突触功能障碍,为认知障碍的长期发展奠定基础[48,49]。

大量证据表明,氧化应激是脑老化及七氟醚诱发 POCD 的关键机制之一[50,51]。随着年龄增长,衰老细胞与异常蛋白的累积使大脑更易遭受氧化损伤,而自噬功能对清除这些有害产物、保护海马神经元至关重要[52]。此外,衰老大脑中的氧化应激可通过激活小胶质细胞进一步加剧神经炎症[53]。神经炎症与氧化应激两者共存并协同作用,共同推动七氟醚所致 POCD 的进程,其所引发的突触功能障碍是认知下降的直接诱因[54]。

在七氟醚麻醉的作用机制层面,已有研究揭示了其破坏氧化还原平衡及相应保护策略的分子途径。一方面,七氟醚可加剧由 β 淀粉样蛋白等病理因素引起的海马氧化应激[36];另一方面,多种干预手段通过增强抗氧化防御能力发挥保护作用。例如,白杨素可通过激活核因子红细胞 2 相关因子 2(nuclear factor erythroid-2-related factor 2,Nrf2)信号通路减轻老年大鼠海马氧化应激[55];过表达酵母固氮蛋白 1 同源物硫化物脱硫酶或 BDNF 可分别通过抑制铁死亡或直接抗氧化

效应来缓解七氟醚介导的神经毒性与认知损害[56]。其他关键机制还包括 T-盒转录因子 2(T-box transcription factor 2, *Tbx*2)基因低表达抑制氧化应激与铁死亡发挥保护作用[57];Keap1/Nrf2/ARE 通路的激活能抑制氧化应激并减轻细胞损伤[58];微粒体谷胱甘肽 S-转移酶 1 通过抑制铁死亡并激活 Wnt 通路产生保护效应[59]。

此外,七氟醚对氧化应激的影响亦涉及复杂的非编码核糖核酸调控网络,linc01278/miR-134-5p、miR-132-5p/BDNF 以及 PVT1/miR-486-5p 等调控轴均参与该病理过程[60-62]。同时,维持内质网应激与氧化应激稳态(如抑制 PLCγ/CaMKII/IP3R 通路)、上调 ROS 调节因子 1 或敲低泛素特异性蛋白酶 1 相关因子 1 以抑制炎症与氧化应激,均被证实能够有效逆转七氟醚引起的神经损伤与认知缺陷[63-65]。

综上所述,氧化应激不仅是七氟醚致 POCD 的核心驱动力之一,更是连接神经炎症与神经元损伤的关键枢纽。氧化应激产生的 ROS 可进一步激活炎症信号通路,而持续的炎症反应又会加剧氧化损伤,两者相互促进,共同为神经元焦亡等终末病理事件创造微环境,最终导致认知功能障碍的发生与发展。

3.3　激素失衡

围手术期应激反应涉及神经内分泌、代谢与免疫系统的系列生理变化。在此过程中,麻醉药物不仅是调控应激深度的工具,其本身也可作为应激源。不同于其他催眠药物,七氟醚能够显著升高促肾上腺皮质激素和皮质醇水平,从而直接影响内分泌稳态[66,67]。这种内源性糖皮质激素的持续升高,虽属于急性应激反应的一部分,但可能通过长期抑制海马神经元、潜在加剧神经炎症,为 POCD 的发生奠定病理基础。

激素失衡在七氟醚致 POCD 中的作用主要体现在以下方面:(1)性激素系统的调节作用。研究显示睾酮可通过抑制 Tau 蛋白与糖原合成酶激酶-3β 的相互作用,减轻七氟醚诱导的 Tau 蛋白过度磷酸化及认知损害[68]。在睾酮缺失的雄性小鼠模型中,外源性睾酮可减轻七氟醚诱导的神经毒性,且该作用存在明确的治疗时间窗口,提示七氟醚诱导的神经毒性可能由雄激素受体介导,为临床干预时机提供了重要依据[69]。(2)褪黑素系统的神经保护功能。研究表明褪黑素可减弱七氟醚诱导的细胞凋亡与神经炎症,从而对认知障碍产生神经保护效应[70,71]。Zhou 等[72]进一步发现,七氟醚麻醉会降低小鼠海马内催眠素及精氨酸加压素的活性,损害其社会识别与记忆形成能力。临床研究亦支持这一机制,大范围非心脏手术后,褪黑素代谢产物 6-羟基硫酸褪黑素水平波动较大的患者,其术后神经功能障碍发生率显著增加,提示内源性褪黑素稳定与认知功能密切相关[73]。(3)代谢相关激素的参与。胰岛素抵抗可能与心脏瓣膜手术后患者的 POCD 发生有关[74]。此外,转录因子环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response-element-binding protein, CREB)可通过直接调控认知相关蛋白 NR2B 的表达,介导胰岛素和转化生长因子-β 在 POCD 中的保护作用[75]。(4)皮质醇与盐皮质激素的影响。临床前瞻性研究显示,冠状动脉搭桥术后第 1 天清晨血清皮质醇水平升高,与术后 7 d 认知功能障碍风险增加相关[76]。另外,盐皮质激素受体激动剂醛固酮可促进海马神经干细胞增殖,并改善老年小鼠术后认知功能[77]。

综上所述,围手术期激素失衡是七氟醚致 POCD 的重要机制之一。各类激素通过影响神经炎症、氧化应激、细胞凋亡、神经再生等多条通路,共同参与认知功能的调节。激素水平的波动不仅直接作用于神经元,还可与氧化应激等前述病理机制相互作用,形成复杂的调控网络,最终影响术后认知结局。

3.4　神经元焦亡

神经元焦亡是一类区别于经典细胞凋亡的程序性细胞死亡形式,其核心特征为细胞膜破裂、细胞内容物外泄及大量促炎因子释放,进而触发剧烈局部炎症反应,这一特性使其成为 POCD 发生发展的关键驱动因素。从分子机制来看,神经元焦亡的发生主要围绕核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3/半胱天冬酶 1/消皮素 D(NLR family pyrin domain-containing 3/ cysteine-aspartic acid protease 1/gasdermin D, NLRP3/Caspase-1/GSDMD)通路展开,该通路的异常激活被证实与 POCD 的恶化进程密切相关。因此,深入解析七氟醚调控神经元焦亡的分子机制,对明确七氟醚相关神经认知障碍的发病根源、开发针

对性干预策略具有重要理论与临床意义。

在神经系统中,尤其是存在神经退行性病理基础的场景下,七氟醚主要通过诱导并加剧神经元焦亡发挥神经毒性效应,同时存在多条分子通路调控该病理过程,可大致分为七氟醚诱导焦亡的损伤通路及抑制焦亡的保护通路,且与上述氧化应激、神经炎症机制存在密切的交叉关联。

七氟醚诱导神经元焦亡的损伤通路明确且多与氧化应激、炎症信号交织。Zhou 等[78]研究证实,七氟醚可通过 ROS 介导 NLRP3 炎症小体激活,诱导老年小鼠海马区小胶质细胞焦亡;体外与体内进一步实验均表明七氟醚可在小鼠永生化小胶质细胞系(BV2)细胞中以剂量非依赖性方式诱导焦亡,且伴随 ROS 大量蓄积,而 ROS 清除剂 N-乙酰半胱氨酸可通过调控 NLRP3 炎症小体通路,有效降低 ROS 水平并抑制焦亡,直接印证了 ROS-NLRP3 通路在七氟醚致焦亡中的核心介导作用。此外,其他通路也参与该损伤过程,血小板白细胞 C 激酶底物同源性样域家族 A 成员 1 可通过肿瘤坏死因子受体相关因子 6 介导的 Ras 相关 C3 肉毒毒素底物 1 激活,促进大鼠神经细胞在七氟醚作用下发生焦亡,反复给予七氟醚全身麻醉则可通过激活 NF-κB 介导的焦亡途径,引发大鼠神经炎症及认知功能障碍,形成“炎症-焦亡”的协同损伤循环[79,80]。

多条保护通路可通过抑制焦亡缓解七氟醚诱导的认知损伤。具体而言,含 SET 结构域 1B 组蛋白赖氨酸甲基转移酶(SET domain containing 1B, histone-lysine methyltransferase,SETD1B)可通过提高 CXCR4 启动子区 H3K4me3 修饰水平增强 CXCR4 表达,进而抑制 NLRP1/Caspase-1 介导的海马神经元焦亡,改善七氟醚诱导的新生小鼠认知障碍[81];抑制 mTOR 活性或敲低 Ras 相关小 GTP 酶 RagA/RagC 表达,可直接逆转七氟醚诱导的细胞焦亡[82];m^6A 读取器 YTHDF1 通过增强 CREB-BDNF 信号通路,可同步改善七氟醚诱导的神经元焦亡及认知功能障碍[83];组蛋白乳糖化则通过调节 YTHDF3/PRDX3 介导的小鼠小胶质细胞焦亡,发挥抗七氟醚致 PND 的保护作用[84]。

上述研究从损伤与保护双维度,系统揭示了七氟醚调控神经元焦亡的复杂分子网络,不仅明确了焦亡在七氟醚致 POCD 中的核心介导作用,也为临床开发针对性干预药物提供了丰富的潜在靶点,同时进一步印证了“氧化应激-神经炎症-神经元焦亡”多机制协同损伤的核心病理逻辑。

4 七氟醚致老年患者 POCD 的靶点药物和抑制剂

针对七氟醚麻醉后引发的 POCD,目前研究已揭示多个作用于不同病理环节的潜在治疗靶点及其相应抑制剂,为改善七氟醚所致的老年患者 POCD 提供了新的治疗思路与方向。

4.1 抑制神经炎症

鉴于神经炎症是七氟醚诱导 POCD 的核心机制,且其病理过程主要涉及小胶质细胞异常活化及下游炎症信号通路过度激活,因此靶向抑制神经炎症成为干预七氟醚致 POCD 的重要策略方向。

目前已发现多种物质可通过调控关键炎症通路、抑制小胶质细胞活化,实现缓解神经炎症及认知损伤的效果,具体干预机制如下:(1)肉醇可通过介导老年大鼠体内 NF-κB 信号通路,显著减弱七氟醚诱导的神经炎症反应,同时抑制小胶质细胞过度激活及神经元凋亡,最终缓解七氟醚引起的 POCD[85]。(2)白藜芦醇预治疗则通过调控小胶质细胞中 SIRT1-NF-κB 通路,改善七氟醚暴露小鼠的认知障碍。两者均通过干预 NF-κB 通路核心节点发挥抗炎护脑作用。和厚朴酚(Honokiol)介导的线粒体自噬作用,可通过抑制海马区 NLRP3 炎症小体激活,减轻七氟醚诱导的神经炎症,进而缓解 POCD[86,87]。(3)竹节皂苷 IVa 则通过直接阻断 NLRP3/Caspase-1 通路,抑制炎症因子释放,实现对七氟醚致神经炎症及认知功能障碍的改善[88]。(4)此外,药理学抑制 Kv1.3 通道可通过 NLRP3 依赖性小胶质细胞调控机制,减少七氟醚诱导的认知障碍,进一步证实靶向 NLRP3 通路是干预七氟醚致 POCD 的有效方向。(5)霉菌素可通过 HDAC2/Nrf2/HO-1 信号通路,同时抑制海马区铁死亡及线粒体功能障碍,双重作用下减轻老年小鼠七氟醚诱导的认知障碍,为通过多效性抗炎相关通路干预 POCD 提供了新思路[89,90]。

综上,靶向不同炎症通路的干预策略均展现出缓解七氟醚致 POCD 的潜力,为临床开发精准抗炎护脑干预方案提供了坚实的实验依据。

4.2　减轻氧化应激和线粒体功能障碍

氧化应激与线粒体功能障碍存在密切的相互关联，二者共同构成七氟醚神经毒性的核心病理环节，因此通过抗氧化损伤、保护线粒体功能的干预策略，可有效发挥针对七氟醚神经毒性的治疗作用。具体而言，不同干预手段通过特异性调控相关信号通路或生物学过程实现神经保护，进而改善七氟醚诱导的 PND。SIRT3 激活剂 Honokiol 可通过抗氧化应激与抗炎双重作用，缓解小鼠七氟醚麻醉后的认知衰退[91]；环境富集则通过抑制大鼠海马区 TTBK1 表达及 Tau 蛋白磷酸化，减轻七氟醚所致认知功能障碍[92]；坏死性凋亡抑制剂死菌素-1（Necrostatin-1）能够通过上调 BDNF/TrkB 信号通路、抑制坏死相关通路，发挥对抗七氟醚认知障碍的神经保护作用[93]；刺甘草查尔酮可通过抑制铁死亡与氧化应激，减轻七氟醚神经毒性并改善认知功能[94]；此外，厚朴酚还可通过激活 Nrf2/抗氧化反应元素通路，改善老年大鼠 POCD[95]；氯化锂则借助抑制 GSK-3β/β-连环蛋白信号通路，减少神经细胞凋亡与氧化应激损伤，最终改善七氟醚诱导的 PND[96]。这些研究共同表明，靶向氧化应激与线粒体功能障碍进行干预，是缓解七氟醚神经毒性的重要策略。

4.3　靶向神经元焦亡

细胞焦亡是介导七氟醚神经毒性的核心环节，而 NLRP3 炎症小体、Caspase-1、GSDMD 作为细胞焦亡通路的关键节点，构成了连贯的“抗焦亡”干预轴，针对这些节点的抑制剂已被证实具有显著神经保护潜力。

在焦亡上游调控层面，NLRP3 炎症小体的组装与激活是关键始动环节，多种抑制剂可直接或间接靶向该节点发挥作用，Honokiol 与竹节皂苷 IVa 可直接抑制 NLRP3 炎症小体的组装与激活[88,89]；NF-κB 作为焦亡上游主要转录调控因子，其特异性抑制剂 BAY 11-7082 可通过抑制 NF-κB 活性，减少 NLRP3 表达，进而抑制神经元焦亡[97]；此外，调节蛋白 DUSP14 可直接抑制 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡，该机制被认为是减轻老年大鼠神经损伤与认知障碍的关键[98]。

在焦亡中游执行层面，Caspase-1 作为切割 GSDMD 的关键酶，是直接干预靶点。研究证实 Caspase-1 抑制剂可有效改善七氟醚诱导的认知功能障碍，其中乙酰基-酪氨酰-缬氨酰-丙氨酰-天冬氨酰-氯甲基酮能改善七氟醚诱导的老年小鼠认知功能障碍，并修复线粒体自噬缺陷[99]；血脑屏障通透型 Caspase-1 抑制剂 VRT-043198，可改善七氟醚麻醉下腹腔切开术老年大鼠的认知功能，其机制与减少焦亡相关炎症、恢复神经生长因子及 BDNF 表达有关[100]。

在焦亡下游效应层面，GSDMD 介导的焦亡孔形成是细胞焦亡的最终效应环节，同时多条通路可通过调控焦亡通路关键分子参与认知功能调节。GSDMD 抑制剂坏死磺酰胺可通过阻止焦亡孔形成，显著减轻七氟醚引起的神经功能障碍；ROS 清除剂 N-乙酰半胱氨酸可通过抑制 NLRP3 炎症小体激活，减少小胶质细胞焦亡，证实 ROS-NLRP3-焦亡通路是七氟醚相关认知下降的关键机制[101]；依赖 PINK1 的线粒体吞噬可通过调节半胱天冬酶-3 激活及后续 GSDMD 介导的焦亡，调控腹腔切开术引发的认知障碍[102]；ACY-1215 则可改善手术诱导的认知功能下降并抑制海马神经元焦亡，且其保护作用可被 Hsp70 抑制剂 Apoptozole 部分阻断，提示 Hsp70 可能参与 ACY-1215 调控焦亡的保护机制[103]。

综上，以焦亡关键分子为靶点的多层次干预，为减轻七氟醚及相关手术引起的神经损伤与认知衰退提供了系统性的治疗策略。

5　展望

尽管现有研究已初步揭示神经炎症、氧化应激及神经元焦亡等机制在七氟醚致老年 POCD 中的作用，但该领域仍存在诸多关键挑战与研究空白。未来研究需围绕“机制深化—临床转化—精准干预”的核心逻辑进行系统推进。首先，深化病理机制的交互网络与时序调控研究。核心在于明确神经元焦亡的枢纽介导作用，阐明其如何串联神经炎症、氧化应激与突触功能障碍等关键环节，构建驱动认知损伤的级联反应通路，厘清各机制间的启动顺序、调控节点及相互作用模式。其次，加速机制研究向临床转化的落地进程。一方面，聚焦特异性生物标志物的筛选与验证，重点挖掘炎症小体相关蛋白、焦亡特异性产物等可用于高危患者早期识别、预后评估的分子指标；另一方面，推进靶向关键机制靶点（如

NLRP3、GSDMD)的神经保护药物研发,完善临床前有效性与安全性验证,并逐步开展临床转化研究。同时,需针对性解决老年患者血脑屏障改变、神经炎症基线水平较高等生理特殊性问题,加强适配老年人群的药物传递系统研发,通过优化递送策略提升药物的脑靶向性与体内有效性。此外,借助生物信息学技术高通量筛选新型生物标志物与治疗靶点,可为精准诊断与治疗开辟新路径;开展基于机制的临床预防性试验,更是实现早期干预、降低 POCD 发生率的关键抓手。随后,构建基于多组学技术的个体化麻醉策略。依托基因组学、表观遗传学等多组学手段,系统解析年龄、遗传易感性等个体差异因素对七氟醚神经毒性敏感性的调控机制,明确个体耐受阈值的影响因素,为制定精准化、个体化麻醉方案提供理论依据,从源头降低 POCD 发生风险。针对≥65 岁、术前轻度认知障碍、拟行大手术的高危老年患者,推荐以下 3 种替代麻醉方案:(1)丙泊酚全静脉麻醉,POCD 风险最低,适用于认知储备较差的患者;(2)低浓度七氟醚(1.0%~1.5%)+丙泊酚联合麻醉,保留七氟醚优势的同时,降低神经毒性;(3)地氟烷吸入麻醉,具有苏醒快、炎症激活弱的优点,适用于长时间手术患者。最后,探索多模式协同干预策略。通过整合药物预处理、非药物干预(如神经调控、营养干预)及新型麻醉方案优化等多种手段,从机制启动、损伤进展、功能修复等多环节、多层面实施干预,形成全方位的神经保护体系,最大化减轻七氟醚相关神经认知损害。

综上,未来需依托跨学科协作(基础医学、临床医学、药学、生物信息学等),持续深化机制认知、推动研究成果转化,最终实现老年患者术后脑健康的精准保障,降低长期认知衰退风险。

参考文献:

[1] Safavynia S A, Goldstein P A. The role of neuroinflammation in postoperative cognitive dysfunction: moving from hypothesis to treatment [J]. Front Psychiatry, 2018, 9: 752.

[2] Netto M B, De Oliveira A N Jr, Goldim M, et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction contributes to postoperative cognitive dysfunction in elderly rats [J]. Brain Behav Immun, 2018, 73: 661-669.

[3] Liu Q, Sun Y M, Huang H, et al. Sirtuin 3 protects against anesthesia/surgery-induced cognitive decline in aged mice by suppressing hippocampal neuroinflammation [J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 41.

[4] Dong R, Han Y, Jiang L, et al. Connexin 43 gap junction-mediated astrocytic network reconstruction attenuates isoflurane-induced cognitive dysfunction in mice [J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 64.

[5] Wang T, Zhu H, Hou Y, et al. Galantamine reversed early postoperative cognitive deficit via alleviating inflammation and enhancing synaptic transmission in mouse hippocampus [J]. Eur J Pharmacol, 2019, 846: 63-72.

[6] Evered L, Silbert B, Knopman D S, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018 [J]. Anesth Analg, 2018, 127(5): 1189-1195.

[7] Yang Y, Feng L, Ji C, et al. Inhalational versus propofol-based intravenous maintenance of anesthesia for emergence delirium in adults: a meta-analysis and trial sequential analysis [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2023, 35(2): 177-186.

[8] Khaled M, Sabac D, Fuda M, et al. Postoperative pain and neurocognitive outcomes after noncardiac surgery: a systematic review and dose-response meta-analysis [J]. Br J Anaesth, 2025, 134(1): 89-101.

[9] McDonagh D L, Mathew J P, White W D, et al. Cognitive function after major noncardiac surgery, apolipoprotein E4 genotype, and biomarkers of brain injury [J]. Anesthesiology, 2010, 112(4): 852-859.

[10] Zhang Y, Shan G J, Zhang Y X, et al. Propofol compared with sevoflurane general anaesthesia is associated with decreased delayed neurocognitive recovery in older adults [J]. Br J Anaesth, 2018, 121(3): 595-604.

[11] 沈亚南, 杜佳月, 潘彩龙, 等. 七氟醚激活海马线粒体自噬诱导老年小鼠认知功能损伤 [J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(2): 180-185.
Shen Y N, Du J Y, Pan C L, et al. Sevoflurane activates hippocampal mitophagy and thereby induces cognitive decline in aged mice [J]. J Clin Anesthesiol, 2021, 37(2): 180-185.

[12] Norkienė I, Ringaitienė D, Kuzminskaitė V, et al. Incidence and risk factors of early delirium after cardiac surgery [J]. BioMed Res Int, 2013, 2013: 323491.

[13] Evered L, Silbert B, Scott D A, et al. Cerebrospinal fluid biomarker for Alzheimer disease predicts postoperative cognitive dysfunction [J]. Anesthesiology, 2016, 124(2): 353-361.

[14] Goa K L, Noble S, Spencer C M. Sevoflurane in paediatric

anaesthesia: a review [J]. Paediatr Drugs, 1999, 1(2): 127-153.

[15] Miao J, Tantawi M, Alizadeh M, et al. Characteristic dynamic functional connectivity during sevoflurane-induced general anesthesia [J]. Sci Rep, 2023, 13: 21014.

[16] He H, Liu W, Zhou Y, et al. Sevoflurane post-conditioning attenuates traumatic brain injury-induced neuronal apoptosis by promoting autophagy via the PI3K/AKT signaling pathway [J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 629-638.

[17] Nabil F, Gharib A A, Gadelrab N A, et al. Preoperative lignocaine nebulisation for attenuation of the pressor response of laryngoscopy and tracheal intubation in patients with severe preeclampsia undergoing Caesarean section delivery: a randomised double-blind controlled trial [J]. Indian J Anaesth, 2023, 67(6): 515-522.

[18] Lin X, Chen Y, Zhang P, et al. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people [J]. Exp Gerontol, 2020, 130: 110791.

[19] Alalawi R, Yasmeen N. Postoperative cognitive dysfunction in the elderly: a review comparing the effects of desflurane and sevflurane [J]. J PeriAnesthesia Nurs, 2018, 33(5): 732-740.

[20] Liu F, Wu X, Wang Z, et al. Mitochondrial dysfunction in postoperative cognitive dysfunction: From preclinical mechanisms to multimodal diagnostics and precision intervention [J]. Ageing Res Rev, 2025, 111: 102845.

[21] Peng S, Li P, Liu P, et al. Cistanches alleviates sevoflurane-induced cognitive dysfunction by regulating PPAR-γ-dependent antioxidant and anti-inflammatory in rats [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(2): 1345-1359.

[22] Flanigan T J, Law C D, Ferguson S A. Minimal effects from a single exposure to sevoflurane in adult male and female Sprague-Dawley rats [J]. Neurotoxicol Teratol, 2021, 84: 106955.

[23] Feng X, Valdearcos M, Uchida Y, et al. Microglia mediate postoperative hippocampal inflammation and cognitive decline in mice [J]. JCI Insight, 2017, 2(7): e91229.

[24] Rapido F, Di Franco V, Tabolacci E, et al. The role of sevoflurane exposure on systemic inflammation and neuroinflammation: a systematic review and meta-analysis of *in vivo* and *in vitro* studies [J]. Eur J Pharmacol, 2025, 999: 177696.

[25] Suo Z, Yang J, Zhou B, et al. Whole-transcriptome sequencing identifies neuroinflammation, metabolism and blood-brain barrier related processes in the hippocampus of aged mice during perioperative period [J]. CNS Neurosci Ther, 2022, 28(10): 1576-1595.

[26] Zhu Y, Wang Y, Yao R, et al. Enhanced neuroinflammation mediated by DNA methylation of the glucocorticoid receptor triggers cognitive dysfunction after sevoflurane anesthesia in adult rats subjected to maternal separation during the neonatal period [J]. J Neuroinflammation, 2017, 14(1): 6.

[27] Dang D D, Saiyin H, Yu Q, et al. Effects of sevoflurane preconditioning on microglia/macrophage dynamics and phagocytosis profile against cerebral ischemia in rats [J]. CNS Neurosci Ther, 2018, 24(6): 564-571.

[28] Zhang L, Zhang J, Yang L, et al. Isoflurane and sevoflurane increase interleukin-6 levels through the nuclear factor-kappa B pathway in neuroglioma cells [J]. Br J Anaesth, 2013, 110(Suppl 1): i82-i91.

[29] Han C J, Zheng J Y, Sun L, et al. The oncometabolite 2-hydroxyglutarate inhibits microglial activation via the AMPK/mTOR/NF-κB pathway [J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40(10): 1292-1302.

[30] Grandbarbe L, Michelucci A, HeurTaux T, et al. Notch signaling modulates the activation of microglial cells [J]. Glia, 2007, 55(15): 1519-1530.

[31] Qin B, Li Y, Liu X, et al. Notch activation enhances microglial CX3CR1/P38 MAPK pathway in rats model of vincristine-induced peripheral neuropathy [J]. Neurosci Lett, 2020, 715: 134624.

[32] Vacas S, Degos V, Feng X, et al. The neuroinflammatory response of postoperative cognitive decline [J]. Br Med Bull, 2013, 106(1): 161-178.

[33] Rosczyk H A, Sparkman N L, Johnson R W. Neuroinflammation and cognitive function in aged mice following minor surgery [J]. Exp Gerontol, 2008, 43(9): 840-846.

[34] Kuzminskaitė V, Slauzgalvytė I, Bukelytė G, et al. Effects of sevoflurane and desflurane on early cognitive changes after thyroid surgery: interim results [J]. Acta Med Litu, 2019, 26(1): 25-30.

[35] Xu Z, Qian B. Sevoflurane anesthesia-mediated oxidative stress and cognitive impairment in hippocampal neurons of old rats can be ameliorated by expression of brain derived neurotrophic factor [J]. Neurosci Lett, 2020, 721: 134785.

[36] Tian Y, Guo S, Ma L, et al. Sevoflurane aggregates cognitive dysfunction and hippocampal oxidative stress induced by β-amyloid in rats [J]. Life Sci, 2015, 143: 194-201.

[37] Dong P, Zhao J, Li N, et al. Sevoflurane exaggerates cognitive decline in a rat model of chronic intermittent hypoxia by aggravating microglia-mediated neuroinflammation via downregulation of PPAR-γ in the hippocampus [J].

Behav Brain Res, 2018, 347: 325-331.

[38] Ding J, Zhang K, Wang D, et al. Sevoflurane augments neuroinflammation by regulating DUSP6 via YTHDF1 in postoperative cognitive dysfunction [J]. Toxicol Res, 2024, 13(4): tfae100.

[39] Yang Z Y, Yuan C X. IL-17A promotes the neuroinflammation and cognitive function in sevoflurane anesthetized aged rats via activation of NF-κB signaling pathway [J]. BMC Anesthesiol, 2018, 18(1): 147.

[40] Zhang Y, Gao Y, Yang F, et al. Neuroglobin alleviates the neurotoxicity of sevoflurane to fetal rats by inhibiting neuroinflammation and affecting microglial polarization [J]. Brain Res Bull, 2022, 183: 142-152.

[41] Shang S, Sun F, Zhu Y, et al. Sevoflurane preconditioning improves neuroinflammation in cerebral ischemia/reperfusion induced rats through ROS-NLRP3 pathway [J]. Neurosci Lett, 2023, 801: 137164.

[42] Huang L, Huang K, Ning H. Autophagy induction by hispidulin provides protection against sevoflurane-induced neuronal apoptosis in aged rats [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 98: 460-468.

[43] Chen C, Zuo J, Zhang H. Sevoflurane post-treatment mitigates oxygen-glucose deprivationinduced pyroptosis of hippocampal neurons by regulating the mafb/DUSP14 axis [J]. Curr Neurovasc Res, 2022, 19(3): 245-254.

[44] Madreiter-Sokolowski C T, Thomas C, Ristow M. Interrelation between ROS and Ca^{2+} in aging and age-related diseases [J]. Redox Biol, 2020, 36: 101678.

[45] Chang Y T, Chang W N, Tsai N W, et al. The roles of biomarkers of oxidative stress and antioxidant in Alzheimer's disease: a systematic review [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 182303.

[46] Cervellati C, Romani A, Seripa D, et al. Systemic oxidative stress and conversion to dementia of elderly patients with mild cognitive impairment [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 309507.

[47] Chiapinotto Spiazzi C, Bucco Soares M, Pinto Izaguirry A, et al. Selenofuranoside ameliorates memory loss in Alzheimer-like sporadic dementia: ache activity, oxidative stress, and inflammation involvement [J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015: 976908.

[48] Zhou W W, Lu S, Su Y J, et al. Decreasing oxidative stress and neuroinflammation with a multifunctional peptide rescues memory deficits in mice with Alzheimer disease [J]. Free Radic Biol Med, 2014, 74: 50-63.

[49] Verdile G, Keane K N, Cruzat V F, et al. Inflammation and oxidative stress: the molecular connectivity between insulin resistance, obesity, and Alzheimer's disease [J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 105828.

[50] Junqueira V B C, Barros S B M, Chan S S, et al. Aging and oxidative stress [J]. Mol Aspects Med, 2004, 25(1/2): 5-16.

[51] Li L, Meng F, Li D. Downregulation of Nrf2 in the hippocampus contributes to postoperative cognitive dysfunction in aged rats by sensitizing oxidative stress and neuroinflammation [J]. Oxid Med Cell Longev, 2023, 2023: 7272456.

[52] Zhang X, Zhang B, Qin X, et al. Electroacupuncture ameliorates postoperative cognitive dysfunction and oxidative stress via the SIRT1/FOXO1 autophagy pathway: an animal study [J]. J Cellular Molecular Medi, 2025, 29(4): e70436.

[53] Vilhardt F, Haslund-Vinding J, Jaquet V, et al. Microglia antioxidant systems and redox signalling [J]. British J Pharmacology, 2017, 174(12): 1719-1732.

[54] Xie X, Shen Z, Hu C, et al. Dexmedetomidine ameliorates postoperative cognitive dysfunction in aged mice [J]. Neurochem Res, 2021, 46(9): 2415-2426.

[55] Chen C, Zeng J, Luo B, et al. Chrysin attenuates oxidative stress to alleviate sevoflurane-induced cognitive impairments in aged rats [J]. Psychiatry Investig, 2023, 20(5): 430-438.

[56] Zhang Y, Liu X, Xie L, et al. Overexpression of Nfs1 cysteine desulphurase relieves sevoflurane-induced neurotoxicity and cognitive dysfunction in neonatal mice via suppressing oxidative stress and ferroptosis [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2024, 38(11): e70051.

[57] Xu Y, Wang X, Xu Z, et al. Tbx2 knockdown alleviated sevoflurane-induced cognitive disorder and neuron damages in aged rats via suppressing oxidative stress and ferroptosis [J]. Toxicol Sci, 2023, 195(2): 257-269.

[58] Yan K, Li L, Ye S, et al. Sevoflurane alleviates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced damage in HT22 cells by activating the Keap1/Nrf2/ARE pathway to inhibit oxidative stress [J]. Int J Neurosci, 2025, 135(1): 110-117.

[59] Gao S, Wang X, Shao Z, et al. MGST1 inhibits sevoflurane-induced ferroptosis and activates the Wnt pathway in HT22 cells [J]. Mol Neurobiol, 2025, 62(7): 9497-9505.

[60] Wang L, Zhu C, Shao Y, et al. Sevoflurane reduces cardiomyocyte injury in a hypoxia/reoxygenation model of cardiomyocytes through the linc01278/miR-134-5pt regulatory axis [J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2025, 26(1): 83.

[61] Peng J, Dai X, Chu G. Sevoflurane induced hippocampal neuron cell injury via the miR-132-5p/BDNF axis and

further caused cognitive impairment in rats [J]. Neurotoxicol Teratol, 2025, 112: 107567.

[62] Qian J, Dai X, Li Z. Silencing PVT1 alleviates sevoflurane anesthesia-induced oxidative stress and cognitive dysfunction by regulating miR-486-5p [J]. Neurochem Res, 2025, 50(5): 295.

[63] Xie A, Zhang X, Ju F, et al. Sevoflurane impedes neuropathic pain by maintaining endoplasmic reticulum stress and oxidative stress homeostasis through inhibiting the activation of the PLCγ/CaMKII/IP3R signaling pathway [J]. Aging, 2024, 16(13): 11062-11071.

[64] Gu L, Wang X, Wu Z, et al. The inhibition of reactive oxygen species modulator 1 attenuates sevoflurane-induced neural injury via reducing apoptosis and oxidative stress [J]. J Mol Neurosci, 2024, 74(4): 97.

[65] Zhu Y, Zhang M, Wang J, et al. Knockdown of UAF1 alleviates sevoflurane-induced cognitive impairment and neurotoxicity in rats by inhibiting pro-inflammatory signaling and oxidative stress [J]. J Toxicol Sci, 2022, 47(9): 349-357.

[66] Kostopanagiotou G, Kalimeris K, Christodoulaki K, et al. The differential impact of volatile and intravenous anaesthetics on stress response in the swine [J]. Hormones (Athens), 2010, 9(1): 67-75.

[67] Mizutani A, Hattori S, Yoshitake S, et al. Effect of additional general anesthesia with propofol, midazolam or sevoflurane on stress hormone levels in hysterectomy patients, receiving epidural anesthesia [J]. Acta Anaesthesiol Belg, 1998, 49(2): 133-139.

[68] Yang Y, Liang F, Gao J, et al. Testosterone attenuates sevoflurane-induced Tau phosphorylation and cognitive impairment in neonatal male mice [J]. Br J Anaesth, 2021, 127(6): 929-941.

[69] Li F, Gong B, Li D, et al. Neuroprotective effects of testosterone on sevoflurane-induced neurotoxicity in testosterone-deprived male mice [J]. Neuropharmacology, 2025, 265: 110261.

[70] Shen Q, Jiang Y, Jia X, et al. Amelioratory effect of melatonin on cognition dysfunction induced by sevoflurane anesthesia in aged mice [J]. Iran J Pharm Res, 2022, 21(1): e133971.

[71] Liang L, Zeng T, Zhao Y, et al. Melatonin pretreatment alleviates the long-term synaptic toxicity and dysmyelination induced by neonatal Sevoflurane exposure via MT1 receptor-mediated Wnt signaling modulation [J]. J Pineal Res, 2021, 71(4): e12771.

[72] Zhou Z B, Yang X Y, Yuan B L, et al. Sevoflurane-induced down-regulation of hippocampal oxytocin and arginine vasopressin impairs juvenile social behavioral abilities [J]. J Mol Neurosci, 2015, 56(1): 70-77.

[73] Wu Y, Wang J, Wu A, et al. Do fluctuations in endogenous melatonin levels predict the occurrence of postoperative cognitive dysfunction (POCD) [J]. Int J Neurosci, 2014, 124(11): 787-791.

[74] Tang N, Jiang R, Wang X, et al. Insulin resistance plays a potential role in postoperative cognitive dysfunction in patients following cardiac valve surgery [J]. Brain Res, 2017, 1657: 377-382.

[75] Zhou J, Han X, Wei Z, et al. Deciphering the CREB-NR2B axis: Unraveling the crosstalk of insulin and TGF-β signalling in ameliorating postoperative cognitive dysfunction [J]. Life Sci, 2025, 370: 123574.

[76] Mu D L, Li L H, Wang D X, et al. High postoperative serum Cortisol level is associated with increased risk of cognitive dysfunction early after coronary artery bypass graft surgery: a prospective cohort study [J]. PLoS One, 2013, 8(10): e77637.

[77] Fan X, Zhao Z, Huang Z, et al. Mineralocorticoid receptor agonist aldosterone rescues hippocampal neural stem cell proliferation defects and improves postoperative cognitive function in aged mice [J]. World J Biol Psychiatry, 2023, 24(2): 149-161.

[78] Zhou Y, Zhang Y, Wang H, et al. Microglial pyroptosis in hippocampus mediates sevolfurane-induced cognitive impairment in aged mice via ROS-NLRP3 inflammasome pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 116: 109725.

[79] Shu L, Du C. PHLDA1 promotes sevoflurane-induced pyroptosis of neuronal cells in developing rats through TRAF6-mediated activation of Rac1 [J]. NeuroToxicology, 2022, 93: 140-151.

[80] Dai J, Li X, Wang C, et al. Repeated neonatal sevoflurane induced neurocognitive impairment through NF-κB-mediated pyroptosis [J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 180.

[81] Wang Z, Zhang J, Tang Q, et al. Epigenetic mechanism of SETD1B-mediated histone methylation in cognitive impairment induced by sevoflurane anesthesia in neonatal mice [J]. Neuroscience, 2024, 545: 1-15.

[82] Wang W Y, Yi W Q, Hu Q Y, et al. mTORC1-dependent and GSDMD-mediated pyroptosis in developmental sevoflurane neurotoxicity [J]. Mol Neurobiol, 2023, 60(1): 116-132.

[83] Huang Y, Yang Y, Ye C, et al. The m^6A reader YTHDF1 improves sevoflurane-induced neuronal pyroptosis and cognitive dysfunction through augmenting CREB-BDNF signaling [J]. Neurochem Res, 2023, 48(12): 3625-3638.

[84] Zhang Y, Meng X, Zhao W, et al. Histone lactylation protects against sevoflurane-induced cognitive impairment by regulating YTHDF3/PRDX3 mediated microglial pyroptosis in neonatal mice [J]. Int Immunopharmacol, 2025, 151: 114269.

[85] Li Q, Zhang X, Li S, et al. Carnosol alleviates sevoflurane-induced cognitive dysfunction by mediating NF-κB pathway in aged rats [J]. Drug Dev Res, 2022, 83(6): 1342-1350.

[86] Tang X L, Xuan W, Gang F, et al. Resveratrol ameliorates sevoflurane-induced cognitive impairment by activating the SIRT1/NF-κB pathway in neonatal mice [J]. J Nutr Biochem, 2021, 90: 108579.

[87] Ye J S, Chen L, Lu Y Y, et al. Honokiol-mediated mitophagy ameliorates postoperative cognitive impairment induced by surgery/sevoflurane via inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome in the hippocampus [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 8639618.

[88] Shao A, Fei J, Feng S, et al. Chikusetsu saponin IVa alleviated sevoflurane-induced neuroinflammation and cognitive impairment by blocking NLRP3/caspase-1 pathway [J]. Pharmacol Rep, 2020, 72(4): 833-845.

[89] Li B, Gao Y, Han H, et al. Pharmacological inhibition of Kv1.3 channel reduces sevoflurane-induced cognitive impairment through NLRP3-dependent microglial modulation [J]. Brain Res Bull, 2025, 225: 111351.

[90] Li P, Liu J, Wang R, et al. Myricetin mitigated sevoflurane-induced cognitive dysfunction in aged-mice through inhibiting histone deacetylase 2/nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1 signalling-mediated ferroptosis and mitochondrial dysfunction [J]. Mol Neurobiol, 2025, 62(6): 7776-7791.

[91] Ye J S, Chen L, Lu Y Y, et al. SIRT3 activator honokiol ameliorates surgery/anesthesia-induced cognitive decline in mice through anti-oxidative stress and anti-inflammatory in hippocampus [J]. CNS Neurosci Ther, 2019, 25(3): 355-366.

[92] Chang X, Zhuang X, Feng J, et al. Environmental enrichment attenuates sevoflurane anesthesia-induced learning deficits in aged mice through regulating TTBK1 and phosphorylated Tau expression [J]. Exp Brain Res, 2025, 243(3): 67.

[93] Yin C, Zhang Q, Zhao J, et al. Necrostatin-1 against sevoflurane-induced cognitive dysfunction involves activation of BDNF/TrkB pathway and inhibition of necroptosis in aged rats [J]. Neurochem Res, 2022, 47(4): 1060-1072.

[94] Xu Z, You Y, Tang Q, et al. Echinatin mitigates sevoflurane-induced hippocampal neurotoxicity and cognitive deficits through mitigation of iron overload and oxidative stress [J]. Pharm Biol, 2022, 60(1): 1915-1924.

[95] Hao J, Wan Q, Liu Y, et al. Magnolol improves postoperative cognitive dysfunction in aged mice by activating the nuclear factor erythroid 2-related factor 2/antioxidant response element pathway [J]. Neuroreport, 2025, 36(11): 578-588.

[96] Wang Y, An X, Zhang X, et al. Lithium chloride ameliorates cognition dysfunction induced by sevoflurane anesthesia in rats [J]. FEBS Open Bio, 2020, 10(2): 251-258.

[97] 戴婧. NF-κB 介导的焦亡途径在新生大鼠七氟醚麻醉所致神经炎症和认知功能障碍中的作用及机制 [D]. 镇江: 江苏大学, 2021: 28-40.
Dai J. Role and mechanism of NF-κB-mediated pyroptosis pathway in neuroinflammation and cognitive dysfunction induced by sevoflurane anesthesia in neonatal rats [D]. Zhenjiang: Jiangsu University, 2021: 28-40.

[98] Que Y Y, Zhu T, Zhang F X, et al. Neuroprotective effect of DUSP14 overexpression against isoflurane-induced inflammatory response, pyroptosis and cognitive impairment in aged rats through inhibiting the NLRP3 inflammasome [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(12): 7101-7113.

[99] 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.

[100] Tang Q, Guo Q, Li K, et al. VRT-043198 ameliorates surgery-induced neurocognitive disorders by restoring the NGF and BNDF expression in aged mice [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2022, 18: 1027-1037.

[101] Sun H, Cai R, Zhao M, et al. Beyond apoptosis: Exploring necroptosis, ferroptosis, and pyroptosis in sevoflurane- and isoflurane-associated PNDs [J]. IBRO Neurosci Rep, 2025, 19: 688-698.

[102] Wu H, Li D, Zhang T, et al. Novel mechanisms of perioperative neurocognitive disorders: ferroptosis and pyroptosis [J]. Neurochem Res, 2023, 48(10): 2969-2982.

[103] Lin Q C, Wang J, Wang X L, et al. Hippocampal HDAC6 promotes POCD by regulating NLRP3-induced microglia pyroptosis via HSP90/HSP70 in aged mice [J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis, 2024, 1870(5): 167137.

〔收稿日期〕2026-02-09