

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.20.005

丙泊酚对老年大鼠的认知功能障碍及海马神经元凋亡的影响*

刘亚兵¹ 李婧^{1△} 武莉¹ 赵永炜² 许瑞¹

(1 山西省人民医院麻醉科 山西 太原 030000; 2 山西省儿童医院麻醉科 山西 太原 030006)

摘要 目的:探讨丙泊酚对老年大鼠的认知功能障碍及海马神经元凋亡的影响。**方法:**选择 45 只老年大鼠随机分为 3 组,包括对照组、七氟烷组、联合组,七氟烷组吸入 1.5%七氟烷,吸入频次为 1 h/d;联合组则给予 1.5%七氟烷、丙泊酚注射液 150 mg/kg,对照组则等量注射氯化钠溶液,3 组均进行为期 2 周的给药时间。进行 Morris 水迷宫试验,对海马神经元凋亡蛋白,血清白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平,PI3K/Akt/ mTOR 通路蛋白相对表达予以检测。**结果:**Morris 水迷宫试验 2、3 d 时潜伏期、游泳距离比 Morris 水迷宫试验 1 d 时缩短,七氟烷组 Morris 水迷宫试验 1、2 d 时潜伏期比对照组延长, Morris 水迷宫试验 1、2 d 时游泳距离比对照组延长,联合组第 1、2、3 d 潜伏期比七氟烷组缩短,游泳距离比七氟烷组缩短($P<0.05$);与对照组相比,七氟烷组 Bax 蛋白、Capase-3 蛋白相对表达水平升高,Bcl-2 蛋白相对表达水平下降;与七氟烷组相比,联合组 Bax 蛋白、Capase-3 蛋白相对表达水平下降,Bcl-2 蛋白相对表达水平上升($P<0.05$);七氟烷组血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平比对照组高,联合组血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平比七氟烷组低($P<0.05$);七氟烷组 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR 通路蛋白相对表达比对照组低,联合组 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR 通路蛋白相对表达比七氟烷组高($P<0.05$)。**结论:**丙泊酚可有效缓解七氟烷引起的老年大鼠神经受损状况,其与该药物通过对炎症反应与海马细胞凋亡的抑制,对 PI3K/Akt/ mTOR 信号通路进行激活有关。

关键词:丙泊酚;老年;大鼠;认知功能;海马神经元;凋亡

中图分类号:R-33;Q593.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)20-3826-05

Effects of Propofol on Cognitive Dysfunction and Hippocampal Neuron Apoptosis in Aged Rats*

LIU Ya-bing¹, LI Jing^{1△}, WU Li¹, ZHAO Yong-we², XU Rui¹

(1 Department of Anesthesiology, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan, Shanxi, 030000, China;

2 Department of Anesthesiology, Children's Hospital of Shanxi, Taiyuan, Shanxi, 030006, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of propofol on cognitive dysfunction and hippocampal neuron apoptosis in aged rats. **Methods:** Forty-five aged rats were randomly divided into 3 groups, including control group, sevoflurane group and combination group. The sevoflurane group received 1.5% sevoflurane with an inhalation frequency of 1 h/ day. The combined group was given sevoflurane 1.5% and propofol injection 150 mg/kg, while the control group was given sodium chloride solution in the same amount. All the three groups were given the administration time for 2 weeks. Morris water maze test was performed to detect the levels of hippocampal neuronal apoptosis protein, serum interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), and the relative expression of PI3K/Akt/ mTOR pathway protein. **Results:** The incubation period and swimming distance of the Morris water maze test at 2 and 3 days were shorter than that of the Morris water maze test at 1 day. The incubation period of the sevoflurane group at 1 and 2 days was longer than that of the control group, and the swimming distance of the Morris water maze test at 1 and 2 days was longer than that of the control group. Compared with sevoflurane group, the incubation period and swimming distance in combination group were shorter at the first, second and third days ($P<0.05$). The relative expression levels of Bax protein and Capase-3 protein in sevoflurane group were higher than those in the control group, the relative expression levels of Bcl-2 protein were lower than those in the control group, and the relative expression levels of Bax protein and Capase-3 protein in the combination group were lower than those in the sevoflurane group. The relative expression level of Bcl-2 protein was higher than that of sevoflurane group ($P<0.05$). Serum levels of IL-6, TNF- α and IL-1 β in sevoflurane group were higher than those in control group, and serum levels of IL-6, TNF- α and IL-1 β in combination group were lower than those in sevoflurane group ($P<0.05$). The protein relative expressions of P-PI3K /PI3K, p-Akt/Akt and P-Mtor /mTOR pathways in sevoflurane group were lower than those in control group, and the protein relative expressions of P-PI3K /PI3K, p-Akt/Akt and P-Mtor /mTOR pathways in combination group were higher than those in sevoflurane group ($P<0.05$). **Conclusions:**

* 基金项目:山西省基础研究计划(自由探索类)项目(202203021211225)

作者简介:刘亚兵(1986-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:麻醉科,E-mail:lyb12431@163.com

△ 通讯作者:李婧(1987-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:麻醉科,E-mail:lyb12431@163.com

(收稿日期:2023-04-07 接受日期:2023-04-30)

Propofol can effectively relieve sevoflurane induced nerve damage in aged rats, which is related to the activation of PI3K/Akt/ Mtor signaling pathway by inhibiting inflammatory response and hippocampal cell apoptosis.

Key words: Propofol; Old age; Rat; Cognitive function; Hippocampal neurons; Apoptosis

Chinese Library Classification(CLC): R-33; Q593.2 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2023)20-3826-05

前言

据相关报道显示,年龄因素是引发术后认知功能障碍的主要原因^[1]。相较于年轻人,老年人的大脑神经数量、神经递质谷氨酸、乙酰胆碱等与其相应受体明显不足,且对麻醉药物存在着较高的敏感性也可能会导致认知功能障碍的发生风险增加^[2,3]。大脑中枢神经系统中最为复杂的部分即为大脑海马,海马神经元的组成部分主要为海马神经细胞,当其被损伤后,会出现记忆力变差、认知功能障碍等^[4,5]。目前,麻醉技术已被广泛应用于临床手术治疗中。作为使用范围较广的吸入类麻醉剂,七氟烷在使用的过程中可能会影响中枢神经系统的发育,损伤正常的学习和记忆功能,若存在吸入量过多的情况则会对海马神经细胞造成严重影响,并引发其凋亡^[6,7]。丙泊酚属于一种起效快速的短效全身静脉麻醉药,其可用于对接受机械通气的患者起到镇静作用,也可用于麻醉下进行无痛人流手术、恶性肿瘤切除术等,该药物的药理作用主要在于对中枢 γ -氨基酸丁酸受体进行激活,并对下丘脑睡眠通路予以调节^[8,9]。丙泊酚的作用时间较短,大约在 5 min,维持状态则需通过单次重复对患者进行注射或者采用连续静脉输注的方法^[10]。有学者的研究显示,丙泊酚可对患者由于使用七氟烷所引发的应激反应予以缓解,并对核因子- κ B 予以调节,同时调节炎症反应因子的活性,从而起到保护患者心脑血管的作用^[11]。目前临床对于丙泊酚对七氟烷引起的老年患者的认知功能障碍及海马神经元凋亡的机制尚不明确,故设立本研究。

1 材料与方法

1.1 试验动物

选择 SD 雄性大鼠 45 只,9 月龄,平均体重为 (199.90 ± 14.89) g。于试验前在动物室进行适应性喂养 7 d,设置温度为 20~24℃,湿度为 50%~60%,保持环境的干净与整洁,昼夜进行间断照明,大鼠自由进食、饮水,并定期添加饲料与水,更换垫料。

1.2 试验试剂、药物与仪器

丙泊酚乳状注射液(国药准字 H20040079,规格:10 mL:0.1 g)购自四川国瑞药业有限责任公司,Bax、Bcl-2、Capase-3 抗体购自 Santa Cruze Biotechnology 公司,HRP 羊抗兔 IgG、HRP 羊抗鼠 IgG 等二抗购自美国 Thermo 公司,白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)试剂盒购自美国 Sigma 公司。生化分析仪购自日本 Furuno Electric 公司,蛋白电泳及转膜仪购自 Bio-Rad 公司,凝胶成像系统购于以色列 DNR 公司,LD-66 实验室切片机购自长沙益广制药机械公司。流式细胞仪购自美国 Beckman 公司,WMT-100 水迷宫系统购自成都泰盟软件有限公司。

1.3 试验动物分组及给药方式

45 只老年大鼠随机分为 3 组,包括对照组、七氟烷组、联合组,其中七氟烷组吸入 1.5%七氟烷,吸入频次为 1 h/d;联合组则给予 1.5%七氟烷、丙泊酚注射液 150 mg/kg,对照组则等量注射氯化钠溶液,3 组均进行为期 2 周的给药时间。

1.4 观察指标

1.4.1 Morris 水迷宫试验^[12] 将圆池分为 4 个象限,把平台置于第 4 象限没入水中约 1 cm,水和平台表面预先被染黑,选择一个象限位置固定大鼠入水,对各组大鼠的游泳轨迹进行拍摄并记录,以入水时找到平台的时间作为潜伏期,总行程为游泳距离,每天均进行 4 次的测试,取以上检测数据的平均值。

1.4.2 神经元凋亡蛋白检测^[13,14] 3 组老年大鼠进行过 Morris 水迷宫试验后,将其处死后取大脑海马区组织,采用胰蛋白酶消化,对总蛋白予以提取后,将其转移到 PVDF 膜,封闭后加入一抗、二抗,之后进行孵育,本研究采用的内参蛋白为 β -actin,分析其吸光度,并计算 Bax 蛋白、Capase-3 蛋白、Bcl-2 蛋白相对表达水平。

1.4.3 血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平检测^[15-16] 以断脖法对老年大鼠处死后,对其血液进行常规离心处理,离心速率为 1 500 r/min,将离心时间设置为 10 min,血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平的检测严格参照试剂盒的说明书进行。

1.4.4 PI3K/Akt/ mTOR 检测^[17] 采用蛋白免疫印迹法检测,提取脑组织总蛋白,采用凝胶分离蛋白,在室温下封闭,分别加入 1:200 稀释后的兔抗鼠 PI3K、mTOR、Akt 等一抗,在低温下孵育后并过夜,于室温下停留 60 min,在室温下孵育 1 h,采用 PBS 进行冲洗。进行显色处理后,在凝胶图像处理系统下对其拍照。参照 β -actin,检测 PI3K、mTOR、Akt、p-PI3K、p-Akt、p-Mtor 蛋白表达水平。

1.5 统计学方法

采用 SPSS23.0,计量资料 $\bar{x} \pm s$ 表示,t 检验、方差检验分析, $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 对比 3 组大鼠水迷宫试验不同时间点认知功能

Morris 水迷宫试验 2、3 d 时潜伏期、游泳距离比 Morris 水迷宫试验 1 d 时缩短,七氟烷组 Morris 水迷宫试验 1、2 d 时潜伏期比对照组延长,Morris 水迷宫试验 1、2 d 时游泳距离比对照组延长,联合组第 1、2、3 d 潜伏期比七氟烷组缩短,游泳距离比七氟烷组缩短($P < 0.05$)。

2.2 对比 3 组大鼠神经元凋亡蛋白表达水平

与对照组相比,七氟烷组 Bax 蛋白、Capase-3 蛋白相对表达水平升高,Bcl-2 蛋白相对表达水平下降;与七氟烷组相比,联合组 Bax 蛋白、Capase-3 蛋白相对表达水平下降,Bcl-2 蛋白相对表达水平上升($P < 0.05$)。

表 1 3 组大鼠不同时间点认知功能($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Cognitive function of rats in the 3 groups at different time points ($\bar{x}\pm s$)

Index	Groups	n	Day 1	Day 2	Day 3
Incubation period (s)	Control group	15	51.89±20.78	35.77±13.95	30.90±14.95
	Sevoflurane group	15	72.85±18.77	54.80±17.65	36.86±17.89
	Association group	15	56.88±18.75	42.75±20.77	41.88±18.67
	<i>F</i>	-	4.750	4.448	1.422
	<i>P</i>	-	0.014	0.018	0.253
Swimming distance (cm)	Control group	15	1255.87±469.88	963.88±368.77	838.66±417.74
	Sevoflurane group	15	1646.80±467.55	1452.87±512.88	980.88±488.55
	Association group	15	1230.75±403.88	943.77±468.66	907.77±271.87
	<i>F</i>	-	4.065	6.046	0.479
	<i>P</i>	-	0.024	0.005	0.623

表 2 3 组大鼠神经元凋亡蛋白表达水平($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Expression levels of apoptotic proteins in rats in the 3 groups ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Bax	Bcl-2	Capase-3
Control group	15	0.60±0.10	1.23±0.10	0.49±0.10
Sevoflurane group	15	1.78±0.31	0.80±0.09	1.30±0.20
Association group	15	0.40±0.05	1.40±0.20	0.76±0.20
<i>F</i>		230.442	74.071	85.050
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.3 对比 3 组大鼠血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平 组血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平比七氟烷组低($P<0.05$)。
七氟烷组血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平比对照组高, 联合

表 3 3 组大鼠血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

Table 3 Comparison of serum levels of IL-6, TNF- α and IL-1 β in 3 groups ($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

Groups	n	IL-6	TNF- α	IL-1 β
Control group	15	76.02±6.85	34.77±2.41	36.00±3.87
Sevoflurane group	15	330.00±16.03	157.95±7.65	111.97±8.55
Association group	15	104.01±8.78	57.99±4.11	57.13±6.04
<i>F</i>		2290.736	2373.519	555.471
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.4 对比 3 组大鼠脑组织 PI3K/Akt/ mTOR 通路蛋白相对表达 白相对表达比对照组低, 联合组 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、
七氟烷组 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR 通路蛋 p-mTOR/mTOR 通路蛋白相对表达比七氟烷组高($P<0.05$)。

表 4 3 组大鼠脑组织 PI3K/Akt/ mTOR 通路蛋白相对表达比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of PI3K/Akt/ mTOR pathway protein expression in brain tissues of rats in 3 groups ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	p-PI3K/PI3K	p-Akt/Akt	p-mTOR/mTOR
Control group	15	1.00±0.12	0.86±0.15	0.78±0.10
Sevoflurane group	15	0.09±0.03	0.10±0.04	0.08±0.01
Association group	15	0.39±0.05	0.41±0.13	0.38±0.11
<i>F</i>		543.624	160.280	250.000
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

3 讨论

认知是指人的大脑接受外界信息后经过加工处理后,将其转换为内在心理活动,从中对应用知识进行获取的过程^[18]。认知的主要内容包括记忆、语言、视空间、执行、计算等方面。而出现认知功能障碍则代表上述几项功能中有一项或多项受损,对日常生活造成了影响,也可诊断为痴呆^[19,20]。出现认知功能障碍的原因多种多样,其中除器质性疾病以外,大部分出现认知功能的障碍的人群是由于精神疾病所引发,如神经衰弱、更年期综合征、抑郁症等,认知功能障碍主要包括感知、记忆、思维障碍等^[21]。

据相关报道显示,吸入七氟烷与记忆损伤的严重程度之间存在着密不可分的关系^[22]。吸入七氟烷会影响海马 CA1 区椎体神经元电压门控通道,也会抑制海马 CA1 区椎体神经元电压门控通道,从而导致认知功能障碍的产生^[23,24]。临床上关于七氟烷引起的老年患者的认知功能障碍及海马神经元凋亡的机制尚不明确,故设立本研究,重点探讨了丙泊酚对七氟烷引起的老年大鼠的认知功能障碍及海马神经元凋亡的机制。

丙泊酚具有用药后起效较快、副作用较少等优点,目前是在麻醉诱导与维持中的常用药物^[25]。据报道,丙泊酚对神经系统的保护作用主要是通过调控脑组织氧分压、颅内压等^[26]。本研究中对 3 组大鼠水迷宫试验不同时间点认知功能进行对比发现,Morris 水迷宫试验 2、3 d 时潜伏期、游泳距离比 Morris 水迷宫试验 1 d 时缩短,七氟烷组 Morris 水迷宫试验 1、2 d 时潜伏期比对照组延长,Morris 水迷宫试验 1、2 d 时游泳距离比对照组延长($P<0.05$),联合组第 1、2、3 d 潜伏期比七氟烷组缩短,游泳距离比七氟烷组缩短,表明丙泊酚可对七氟烷引起的老年大鼠海马神经细胞受损起到一定的缓解作用,其原因在于丙泊酚属于一种钾离子通道开放剂,而钾离子通道开放剂的主要作用机制在于通过对钾离子通道激活后,有助于腺苷的释放,从而对神经系统予以保护,并对脑内的血氧代谢率进行改善,发挥对脑神经的保护作用^[27]。

导致老年大鼠神经功能损伤的主要原因之一在于海马神经细胞凋亡,但细胞凋亡却是在多种因素作用下而成。Caspase-9 的作用在于使 proCaspase-3 生成有活性的 Caspase-3,从而引发细胞凋亡;Bcl-2 家族中的 Bax、Bcl-2 蛋白同样具有对细胞凋亡的调控作用。上述数据结果中,与对照组相比,七氟烷组 Bax 蛋白、Caspase-3 蛋白相对表达水平升高,Bcl-2 蛋白相对表达水平下降;与七氟烷组相比,联合组 Bax 蛋白、Caspase-3 蛋白相对表达水平下降,Bcl-2 蛋白相对表达水平上升,表明丙泊酚可抑制海马细胞的凋亡,进而有效缓解老年大鼠的神经功能,与 FANG 等^[28]的研究结果基本相符。老年大鼠海马组织被损伤后有助于促进炎症反应,从而使 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子大量释放。本文结果表明,七氟烷组血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平比对照组高,联合组血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平比七氟烷组低,其原因可能在于丙泊酚有助于激活 NF- κ B 和 NLRP3 炎症体的激活,从而对炎症反应起到抑制的作用,保护老年大鼠的神经功能。

相关报道显示,对 PI3K/Akt/mTOR 通路予以激活可起到抑制炎症反应、神经细胞凋亡的作用,从而有助于缓解老年大

鼠的神经症状^[29]。本文结果表明,七氟烷组 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR 通路蛋白相对表达比对照组低,联合组 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR 通路蛋白相对表达比七氟烷组高,表明丙泊酚可通过促进 PI3K、Akt、mTOR 磷酸化,对 PI3K/Akt/ Mtor 信号通路进行激活,从而实现保护脑组织的作用,其原因可能在于丙泊酚通过对炎症反应进行抑制,进而对 TLR/NF- κ B 信号传导进行抑制,促进神经功能的恢复,即丙泊酚的神经保护作用与其抗炎作用期间有着密不可分的关系。吴丽玉等^[30]的研究结果表明,丙泊酚可经由对 PI3K/Akt 信号通路进行激活,从而避免心肌缺血/再灌注损伤大鼠心肌损伤。

综上所述,丙泊酚可有效缓解七氟烷引起的老年大鼠神经受损状况,其与该药物通过对炎症反应与海马细胞凋亡的抑制,对 PI3K/Akt/ Mtor 信号通路进行激活有关。

参考文献(References)

- [1] Wang YY, Yue JR, Xie DM, et al. Effect of the Tailored, Family-Involved Hospital Elder Life Program on Postoperative Delirium and Function in Older Adults: A Randomized Clinical Trial [J]. JAMA Intern Med, 2020, 180(1): 17-25
- [2] Ozalp Horsanali B, Ozkalkanli MY, Tekgul ZT, et al. Effect of preoperative hospitalisation period on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing hip surgery under regional anaesthesia[J]. Int J Clin Pract, 2021, 75(5): e14032
- [3] Austin CA, O'Gorman T, Stern E, et al. Association Between Postoperative Delirium and Long-term Cognitive Function After Major Nonemergent Surgery[J]. JAMA Surg, 2019, 154(4): 328-334
- [4] Guo X, Liu Y, Zhao Y, et al. Role of the PI3K mTOR autophagy pathway in nerve damage in rats with intermittent hypoxia aggravated whole brain ischemia[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(2): 1411-1417
- [5] Yi L, Ren X, Zhang H, et al. Sub chronic administration of benzo[a]pyrene disrupts hippocampal long term potentiation via inhibiting CaMK II/PKC/PKA ERK CREB signaling in rats[J]. Environ Toxicol, 2020, 35(9): 961-970
- [6] Hu X, Hu X, Huang G. LncRNA MALAT1 is involved in sevoflurane-induced neurotoxicity in developing rats [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(10): 18209-18218
- [7] Wang Y, Li H, Zhao Y, et al. Neonatal exposure to sevoflurane induces adolescent neurobehavioral dysfunction by interfering with hippocampal glycerophospholipid metabolism in rats [J]. Cereb Cortex, 2023, 33(5): 1955-1971
- [8] Chen K, Yu J, Wang Q, et al. The timing of propofol administration affects the effectiveness of remote ischemic preconditioning induced cardioprotection in rats[J]. J Cell Biochem, 2020, 121(11): 4535-4541
- [9] Dong Z, Huang B, Jiang C, et al. The Adenosine A2A Receptor Activation in Nucleus Accumbens Suppress Cue-Induced Reinstatement of Propofol Self-administration in Rats[J]. Neurochem Res, 2021, 46(5): 1081-1091
- [10] Yang A, Gao F. Effect of dexmedetomidine combined with propofol on stress response, hemodynamics, and postoperative complications in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(10): 11824-11832
- [11] Wang L, Tang X, Li S. Propofol promotes migration, alleviates

- inflammation, and apoptosis of lipopolysaccharide-induced human pulmonary microvascular endothelial cells by activating PI3K/AKT signaling pathway via upregulating APOM expression [J]. *Drug Dev Res*, 2022, 83(2): 397-406
- [12] Mam A, Ww A, Ls A, et al. Sex differences in the IntelliCage and the Morris water maze in the APP/PS1 mouse model of amyloidosis - Science Direct[J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 101(5): 130-140
- [13] Chen K H, Chai H T, Chen C H, et al. Synergic effect of combined cyclosporin and melatonin protects the brain against acute ischemic reperfusion injury[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 136(3): 111266
- [14] Liu Y, Chen H, Zhang L, et al. Correction to: The Association Between Thyroid Injury and Apoptosis, and Alterations of Bax, Bcl-2, and Caspase-3 mRNA/Protein Expression Induced by Nickel Sulfate in Wistar Rats[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2020, 195(1): 169
- [15] Nambi G. Does low level laser therapy has effects on inflammatory biomarkers IL-1 β , IL-6, TNF- α , and MMP-13 in osteoarthritis of rat models-a systemic review and meta-analysis [J]. *Lasers Med Sci*, 2021, 36(3): 475-484
- [16] Yu HH, Li M, Li YB, et al. Benzoylaconitine Inhibits Production of IL-6 and IL-8 via MAPK, Akt, NF- κ B Signaling in IL-1 β -Induced Human Synovial Cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(2): 334-339
- [17] Walter LO, Maioral MF, Silva LO, et al. Involvement of the NF- κ B and PI3K/Akt/mTOR pathways in cell death triggered by stypoldione, an o-quinone isolated from the brown algae *Styopodium zonale*[J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(6): 1297-1309
- [18] 吴越, 汤莉, 范洁, 等. 主观认知功能障碍老年人神经心理学及脑电图特征[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(7): 1634-1637
- [19] 余愿, 侯家保, 刘旭珂, 等. 海马 REV-ERB α 在大鼠术后认知功能障碍中的作用[J]. *中华麻醉学杂志*, 2022, 42(9): 1059-1063
- [20] Liu P, Wang J, Peng S, et al. Suppression of phosphodiesterase IV enzyme by roflumilast ameliorates cognitive dysfunction in aged rats after sevoflurane anaesthesia via PKA CREB and MEK/ERK pathways[J]. *Eur J Neurosci*, 2022, 56(4): 4317-4332
- [21] Yang S, Zhou H, Wang G, et al. Quercetin is protective against short-term dietary advanced glycation end products intake induced cognitive dysfunction in aged ICR mice[J]. *J Food Biochem*, 2020, 44(4): e13164
- [22] Liu D, Yuan J, Fei X, et al. Effects of inhalation of sevoflurane at different concentrations on TRPV1 in airways of rats at different developmental stages[J]. *Life Sci*, 2020, 249(72): 117472
- [23] Zhang D, Xue B, You J, et al. Suberoylanilide hydroxamic acid reversed cognitive and synaptic plasticity impairments induced by sevoflurane exposure in adult mice [J]. *Neuroreport*, 2019, 30(4): 274-279
- [24] Apai C, Shah R, Tran K, et al. Anesthesia and the Developing Brain: A Review of Sevoflurane-induced Neurotoxicity in Pediatric Populations[J]. *Clin Ther*, 2021, 43(4): 762-778
- [25] 曹露, 李红, 母国, 等. 脑电双频指数监测在脑出血伴轻度意识障碍患者丙泊酚全麻诱导中的应用[J]. *实用医院临床杂志*, 2022, 19(6): 42-45
- [26] Hoffman H, Abi-Aad K, Bunch K, et al. Outcomes associated with brain tissue oxygen monitoring in patients with severe traumatic brain injury undergoing intracranial pressure monitoring [J]. *J neurosurg*, 2021, 135(6): 1799-1806
- [27] Gao X, Mi Y, Guo N, et al. The mechanism of propofol in cancer development: An updated review[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2020, 16(2): e3-e11
- [28] Fang H, Yang Z, Yang L. Protective effect of *Houttuynia cordata* extract on propofol-induced injury of rat hippocampal neurons by regulating PI3K/Akt and Toll-like receptor 4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Neuroreport*, 2021, 32(7): 577-582
- [29] Wei Z, Li T, Sun Y, et al. Daturaturin A, a withanolide in *Datura metel* L. induces HaCaT autophagy through the PI3K Akt mTOR signaling pathway[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(3): 1546-1558
- [30] 吴丽玉, 赵立福, 王茜, 等. 丙泊酚激活 PI3K/Akt/mTOR 通路对脑缺血大鼠的神经保护作用[J]. *河北医药*, 2021, 43(4): 491-495

(上接第 3825 页)

- [21] 张宁, 甘晓雯, 陈玲琳, 等. EGCG-exosomes 通过 miR-30a/Beclin-1 轴抑制自噬减轻心肌缺血 / 再灌注损伤 [J]. *广西医科大学学报*, 2023, 40(02): 236-244
- [22] 王艺, 王瑞, 张帅, 等. 糖尿病大鼠心肌组织中自噬相关基因 Atg7 和 Atg12-Atg5 表达降低 [J]. *基础医学与临床*, 2018, 38(05): 664-668
- [23] Gimé nez-Xavier P, Francisco R, Platini F, et al. LC3-I conversion to LC3-II does not necessarily result in complete autophagy[J]. *Int J Mol Med*, 2008, 22(6): 781-785
- [24] Jeong SJ, Zhang X, Rodriguez-Velez A, et al. p62/SQSTM1 and Selective Autophagy in Cardiometabolic Diseases[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 31(6): 458-471
- [25] Li D, Sun J, Zhong TP. Wnt Signaling in Heart Development and Regeneration[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2022, 24(10): 1425-1438
- [26] Lorzadeh S, Kohan L, Ghavami S, et al. Autophagy and the Wnt signaling pathway: A focus on Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868(3): 118926