

网络出版时间: 2018-1-8 11:44 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20180104.1310.018.html>

## 七氟醚与芬太尼对老龄大鼠认知功能的影响

许冰, 李娟, 柴小青, 杨佳

**摘要 目的** 评价七氟醚与芬太尼对老龄大鼠术后认知功能的影响。**方法** 随机将 120 只 Wistar 老龄大鼠分为 4 组: 假手术组、心肌缺血再灌注模型组、七氟醚组、芬太尼组。术后 4 周和 8 周采集大鼠脑组织标本和血标本, 流式细胞术用于测定大鼠海马神经元的凋亡率以及胞质内的钙离子水平, TUNEL 用于测定大鼠海马神经元细胞凋亡指数。ELISA 试验用于测定大鼠心尖血液中炎症因子含量, 荧光探针用于测定大鼠海马神经元胞质中线粒体的膜电位情况。采用水迷宫实验检测大鼠术后认知功能。**结果** 与心肌缺血再灌注模型组相比, 七氟醚组和芬太尼组学习潜伏期和记忆潜伏期缩短, 肿瘤坏死因子( $TNF-\alpha$ ) 和白介素( $IL-4\beta$ ) 表达降低而血管内皮生长因子( $VEGF$ ) 表达升高, 大鼠神经元凋亡率和凋亡指数降低, 钙离子向神经元细胞内的转移减少, 神经元胞质内线粒体膜电位活性有所升高( $P < 0.05$ )。七氟醚组与芬太尼组相比, 其学习潜伏期和记忆潜伏期缩短,  $TNF-\alpha$  和  $IL-4\beta$  表达降低而  $VEGF$  表达升高, 大鼠神经元凋亡率和凋亡指数降低, 神经元胞质内线粒体膜电位活性有所升高( $P < 0.05$ )。**结论** 七氟醚和芬太尼可提高老龄大鼠术后  $VEGF$  表达水平, 减低  $IL-4\beta$  和  $TNF-\alpha$  等炎症因子的释放, 七氟醚和芬太尼还能够减少缺血再灌注后大鼠海马神经元细胞的凋亡, 减轻了老龄大鼠术后认知功能障碍的发生。其中, 七氟醚效果更佳。

**关键词** 炎症反应; 麻醉剂; 老龄大鼠; 认知功能

**中图分类号** R 749

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2018)01-0081-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.01.018

作为一种老年患者常见的严重术后并发症, 术后认知功能障碍主要表现为持续性的认知功能下降, 周期可达数月到一年<sup>[1]</sup>。既往研究<sup>[2]</sup>证实, 临床常用麻醉药七氟醚和芬太尼能够促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,  $VEGF$ ) 的上调, 并抑制白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ ,  $IL-1\beta$ ) 和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ ,  $TNF-\alpha$ ) 的

表达, 这些作用对老龄大鼠急性心肌缺血再灌注后认知功能损害的康复具有积极的意义。该研究通过观察七氟醚和芬太尼两种麻醉药物对老龄大鼠认知功能的影响, 探讨相关机制, 为临床研究提供参考。

### 1 材料与方法

**1.1 实验动物** 由安徽医科大学实验动物中心提供 120 只鼠龄为 19~21 个月体重为 300~350 g 的雌性 Wistar 大鼠。大鼠研究前 12 h 禁食, 自由饮水。本次实验计划已被安徽医科大学动物实验伦理委员会批准。

### 1.2 急性心肌缺血再灌注大鼠动物模型的建立

大鼠用 3% 戊巴比妥麻醉后, 仰卧固定于手术台, 监测大鼠的生命体征和心电图。经口插入呼吸管, 连接呼吸机, 并行股动脉穿刺置管。沿左侧锁骨中线于第四、五肋间进入胸腔暴露大鼠心脏, 然后结扎左侧冠状动脉, 放松结扎线后抬高的 ST-T 段降低 1/2 以上, 证实大鼠心肌缺血的发生。通常结扎 30 min 后即可发生心肌缺血, 缺血再灌注通过再灌注后心律失常或心肌颜色改变来确定。再灌注 120 min 后, 将大鼠缝合, 并放回盒中。大鼠苏醒后单独饲养, 术后前 3 天予以肌肉注射丁丙诺啡(0.5 mg/kg) 和头孢呋辛(100 mg/kg)。小动物呼吸机购自美国哈佛仪器公司(哈佛型 638)。

**1.3 分组** 按随机数字表法随机分为 4 组: 假手术组: 大鼠在左冠状动脉穿线而不结扎, 心肌缺血再灌注模型组: 大鼠被设置为心肌缺血再灌注模型组, 七氟醚组: 在心肌缺血再灌注模型组的基础上, 大鼠吸入 2% 七氟醚, 每天持续 2 h, 连续 5 d, 同时监测七氟醚浓度, 芬太尼组: 在心肌缺血再灌注模型组的基础上, 大鼠静脉注射 50  $\mu$ g/kg 芬太尼, 2  $\mu$ g/(kg·min) 静脉滴注维持 1 h, 连续 5 d。

**1.4 行为学检测** 治疗后的第 4 周和第 8 周应用水迷宫试验检测大鼠的认知功能。实验分为学习阶段和记忆阶段。实验开始前将大鼠置于水迷宫所在的房间, 让其充分适应环境。学习阶段设计为 1 周时间, 操作人员每次将大鼠面向池壁从不同的入水点缓缓放入水迷宫, 学习潜伏期为大鼠放入水

2017-09-26 接收

基金项目: 安徽省对外科技合作计划(编号: 1503062021)

作者单位: 安徽医科大学附属省立医院麻醉科, 合肥 230001

作者简介: 许冰, 女, 博士研究生;

李娟, 女, 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-

mail: huamuzi1999@126.com

中开始寻找并爬上水中平台的时间。经不同方式处理后大鼠寻找水中平台的时间,即为记忆潜伏期。

### 1.5 大鼠脑组织标本和血标本取材及指标检测

行为学实验完成后,每组每个时间点取大鼠10只,经腹腔注射2%戊巴比妥(50 mg/kg)进行麻醉后,对大鼠行心尖部穿刺,每只大鼠取3 ml血,并置于抗凝抽血管内留待检测;采血完成后将大鼠断头处死,并立刻于冰上操作提取大鼠脑组织。

#### 1.5.1 采用ELISA测定血液中炎症因子的含量

**1.5.2 采用TUNEL检测大鼠海马神经元细胞凋亡指数** 在40倍视野下随机选取海马组织切片5个不同的区域,计数每个区域凋亡神经元及神经元总数,计算凋亡神经元占神经元总数百分比,取5个不同区域的平均值做为凋亡指数。

**1.5.3 采用流式细胞术测定海马神经元的凋亡率及钙离子水平** 将100 g大鼠海马组织制备成浓度为 $1 \times 10^6$ /ml的单细胞混悬液,加入特异性荧光标志物混匀,避光孵育5 min,利用Epics2XL II型流式细胞仪检测混悬液荧光强度,检测海马神经元的凋亡率;并通过钙离子荧光探针检测大鼠海马神经元胞质内钙离子水平。

**1.5.4 JC-1荧光染色测定海马神经元胞质中线粒体的膜电位水平** 利用荧光探针对大鼠海马神经元胞质内线粒体进行JC-1荧光染色,流式细胞仪测定呈现红色荧光线粒体与绿色荧光线粒体的荧光强度,通过对比反映线粒体的膜电位情况。

**1.6 统计学处理** 采用SPSS 19.0统计软件对研究数据进行统计学分析和处理,计量资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示;各组之间测量结果的差异先采用单因素方差分析,如果差异有统计学意义,再采用组间两两比较的LSD检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组水迷宫实验比较 在第4周和第8周,与

假手术组相比,其他三组大鼠学习潜伏期和记忆潜伏期延长( $P < 0.001$ )。与心肌缺血再灌注模型组相比,七氟醚组和芬太尼组大鼠学习潜伏期和记忆潜伏期缩短( $P < 0.001$ )。见表1。

**2.2 各组血浆中炎症因子的水平比较** 术后第4周和第8周的血浆中的VEGF含量各组间均差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中假手术组表达水平最低,显著低于心肌缺血再灌注模型组、七氟醚组和芬太尼组,相对于芬太尼组,七氟醚组表达水平升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。各组在术后4周和第8周的血浆中的IL-1 $\beta$ 含量各组间均差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中心肌缺血再灌注模型组表达水平最高,显著超过其他三组,芬太尼组较七氟醚组表达水平升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。各组TNF- $\alpha$ 含量的变化趋势同IL-1 $\beta$ 。见表2。

**2.3 各组海马神经元凋亡情况比较** 心肌缺血再灌注模型组手术后24 h、4、8周,大鼠海马神经元的凋亡指数和凋亡率均明显高于假手术组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );各时间段七氟醚组均略高于假手术组,提示大鼠海马神经元由于缺血性损伤导致凋亡增多,但七氟醚的使用使得凋亡较心肌缺血再灌注模型组有所降低;第8周七氟醚组海马神经元凋亡率和凋亡指数接近假手术组,差异无统计学意义;七氟醚组与芬太尼组相比,各时间段神经元凋亡率与凋亡指数差异无统计学意义。见表3、4。

**2.4 各组海马神经元细胞内钙离子含量比较** 心肌缺血再灌注模型组大鼠海马神经元细胞内钙离子含量手术后24 h、4周、8周均明显高于假手术组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与假手术组比较,各时间段七氟醚组海马神经元细胞内钙离子含量均略高,提示缺血性损伤导致细胞内钙超载,但是七氟醚的使用使得细胞内钙超载与心肌缺血再灌注模型组比较有所降低;海马神经元细胞内钙离子含量在第8周时与假手术组十分接近,差异无统计学意义;芬太尼组与七氟醚组相比,各时段神经元钙离子含量

表1 4组大鼠学习潜伏期和记忆潜伏期的比较( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

项目	假手术组	心肌缺血再灌注模型组	七氟醚组	芬太尼组	F值	P值
学习潜伏期						
第4周	65.9 ± 6.2	173.2 ± 5.9 <sup>*</sup>	142.6 ± 8.5 <sup>*#△</sup>	157.4 ± 7.1 <sup>*△</sup>	1 387.038	<0.001
第8周	64.3 ± 5.2	176.9 ± 3.7 <sup>*</sup>	141.4 ± 7.3 <sup>*#△</sup>	156.1 ± 7.5 <sup>*△</sup>	1 927.157	<0.001
记忆潜伏期						
第4周	59.8 ± 4.2	152.8 ± 12.1 <sup>*</sup>	121.7 ± 6.7 <sup>*#△</sup>	135.4 ± 6.6 <sup>*△</sup>	778.362	<0.001
第8周	58.1 ± 5.8	149.1 ± 7.5 <sup>*</sup>	117.5 ± 7.8 <sup>*#△</sup>	128.9 ± 7.6 <sup>*△</sup>	880.549	<0.001

与假手术组比较: <sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与芬太尼组比较: <sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与心肌缺血再灌注模型组比较: <sup>△</sup> $P < 0.05$

两组间差异无统计学意义。见表5。

**2.5 各组线粒体膜电位的比较** 与假手术组相比, 缺血再灌注模型组大鼠手术后24 h、4周、8周较多细胞发生明显的线粒体膜电位下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 但是治疗后4周和8周两组比值差异无统计学意义, 提示缺血再灌注模型组线粒体膜电位活性在手术后持续明显下降。七氟醚组治疗

后线粒体膜电位活性逐渐恢复, 至第8周时与假手术组比较差异无统计学意义。芬太尼组治疗后线粒体膜电位活性逐渐恢复, 与心肌缺血再灌注模型组在各时段比较线粒体膜电位活性均减低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 第8周时线粒体膜电位活性低于假手术组活性, 两组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表6。

表2 4组大鼠不同时间点血浆中炎症因子的比较( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

项目	假手术组	心肌缺血再灌注模型组	七氟醚组	芬太尼组	F值	P值
VEGF(ng/L)						
第4周	52.1 ± 3.2	69.5 ± 6.7 <sup>*</sup>	84.2 ± 4.5 <sup>*</sup> #△	73.1 ± 5.3 <sup>*</sup> △	205.512	<0.001
第8周	55.5 ± 4.6	71.5 ± 5.7 <sup>*</sup>	87.3 ± 5.4 <sup>*</sup> #△	79.6 ± 5.1 <sup>*</sup> △	204.245	<0.001
IL-1β(ng/L)						
第4周	14.6 ± 3.5	26.5 ± 4.3 <sup>*</sup>	21.5 ± 3.2 <sup>*</sup> #△	25.1 ± 3.1 <sup>*</sup> △	67.086	<0.001
第8周	15.2 ± 4.1	27.5 ± 4.2 <sup>*</sup>	22.3 ± 3.2 <sup>*</sup> #△	25.3 ± 4.2 <sup>*</sup> △	55.285	<0.001
TNF-α(ng/L)						
第4周	17.4 ± 4.2	35.3 ± 4.6 <sup>*</sup>	22.4 ± 4.2 <sup>*</sup> #△	28.4 ± 4.3 <sup>*</sup> △	95.613	<0.001
第8周	16.7 ± 5.3	34.5 ± 4.7 <sup>*</sup>	22.3 ± 4.6 <sup>*</sup> #△	31.1 ± 5.2 <sup>*</sup> △	80.646	<0.001

与假手术组比较: <sup>\*</sup>  $P < 0.05$ ; 与芬太尼组比较: <sup>#</sup>  $P < 0.05$ ; 与心肌缺血再灌注模型组比较: <sup>△</sup>  $P < 0.05$

表3 4组大鼠不同时间点海马神经元凋亡率的比较(% ,  $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

项目	假手术组	心肌缺血再灌注模型组	七氟醚组	芬太尼组	F值	P值
24 h	3.9 ± 1.7	8.7 ± 2.7 <sup>*</sup>	5.6 ± 2.5 <sup>*</sup> #△	6.9 ± 2.7 <sup>*</sup> △	20.856	<0.001
4周	4.3 ± 2.1	18.4 ± 3.9 <sup>*</sup>	7.2 ± 2.4 <sup>*</sup> #△	8.2 ± 3.5 <sup>*</sup> △	120.359	<0.001
8周	4.2 ± 2.1	16.3 ± 3.8 <sup>*</sup>	4.8 ± 1.9 <sup>△</sup>	5.7 ± 2.4 <sup>*</sup> △	139.773	<0.001

与假手术组比较: <sup>\*</sup>  $P < 0.05$ ; 与芬太尼组比较: <sup>#</sup>  $P < 0.05$ ; 与心肌缺血再灌注模型组比较: <sup>△</sup>  $P < 0.05$

表4 4组大鼠不同时间点海马神经元凋亡指数的比较(% ,  $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

项目	假手术组	心肌缺血再灌注模型组	七氟醚组	芬太尼组	F值	P值
24 h	3.7 ± 1.6	8.6 ± 2.3 <sup>*</sup>	5.9 ± 2.3 <sup>*</sup> #△	6.2 ± 2.3 <sup>*</sup> △	26.175	<0.001
4周	4.5 ± 2.0	18.7 ± 3.6 <sup>*</sup>	7.8 ± 2.6 <sup>*</sup> #△	7.2 ± 3.3 <sup>*</sup> △	136.157	<0.001
8周	4.4 ± 2.3	17.3 ± 3.4 <sup>*</sup>	4.8 ± 1.9 <sup>△</sup>	5.9 ± 2.3 <sup>*</sup> △	177.181	<0.001

与假手术组比较: <sup>\*</sup>  $P < 0.05$ ; 与芬太尼组比较: <sup>#</sup>  $P < 0.05$ ; 与心肌缺血再灌注模型组比较: <sup>△</sup>  $P < 0.05$

表5 4组大鼠不同时间点海马神经元细胞内钙离子浓度的比较( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

项目	假手术组	心肌缺血再灌注模型组	七氟醚组	芬太尼组	F值	P值
术后24 h	4.9 ± 1.4	18.4 ± 5.4 <sup>*</sup>	10.6 ± 4.2 <sup>*</sup> △	11.5 ± 3.7 <sup>*</sup> △	58.857	<0.001
术后4周	5.3 ± 2.1	9.5 ± 3.7 <sup>*</sup>	6.8 ± 2.1 <sup>*</sup> △	7.7 ± 3.1 <sup>*</sup> △	11.516	<0.001
术后8周	5.2 ± 2.1	9.4 ± 2.9 <sup>*</sup>	5.7 ± 2.2 <sup>△</sup>	6.6 ± 2.4 <sup>*</sup> △	18.015	<0.001

与假手术组比较: <sup>\*</sup>  $P < 0.05$ ; 与芬太尼组比较: <sup>#</sup>  $P < 0.05$ ; 与心肌缺血再灌注模型组比较: <sup>△</sup>  $P < 0.05$

表6 4组大鼠不同时间点线粒体膜电位的比较( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

项目	假手术组	心肌缺血再灌注模型组	七氟醚组	芬太尼组	F值	P值
术后24 h	0.29 ± 0.11	0.14 ± 0.07 <sup>*</sup>	0.16 ± 0.05 <sup>*</sup> #△	0.15 ± 0.07 <sup>*</sup> △	24.426	<0.001
术后4周	0.33 ± 0.11	0.17 ± 0.09 <sup>*</sup>	0.23 ± 0.06 <sup>*</sup> #△	0.21 ± 0.05 <sup>*</sup> △	21.141	<0.001
术后8周	0.32 ± 0.10	0.17 ± 0.08 <sup>*</sup>	0.28 ± 0.08 <sup>#△</sup>	0.26 ± 0.04 <sup>*</sup> △	19.795	<0.001

与假手术组比较: <sup>\*</sup>  $P < 0.05$ ; 与芬太尼组比较: <sup>#</sup>  $P < 0.05$ ; 与心肌缺血再灌注模型组比较: <sup>△</sup>  $P < 0.05$

### 3 讨论

水迷宫实验常用于评估大鼠的神经认知治疗效果,是最常用的研究行为神经科学的工具之一。本研究结果表明,老龄大鼠术后学习潜伏期和记忆潜伏期延长,表明老龄大鼠心肌缺血再灌注后发生了认知功能障碍。

随着人口老龄化的加剧,老年患者手术量日益增加。老年患者手术后认知功能的改变引起医务工作者的重视。七氟醚是卤族吸入麻醉药,其优点众多,因此广泛应用于临床麻醉。七氟醚对老年患者的认知功能是否产生的影响需要进行深入的探讨研究。重大的手术创伤可导致多种炎症因子的释放。研究<sup>[3]</sup>表明动物发生认知功能障碍的原因可能为促炎递质释放从而促进海马神经元细胞凋亡。TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等炎性递质可通过直接或间接的途径从而影响中枢神经功能,TNF- $\alpha$  和 IL-1 可透过血脑屏障引起中枢神经炎性反应<sup>[4-5]</sup>。TNF- $\alpha$  是有单核细胞和巨噬细胞活化产生的一种炎症因子,大鼠的认知功能的降低与 TNF- $\alpha$  水平的增高相关。VEGF 作为一种生长因子,具有促血管、神经生成、以及神经保护等作用,在缺血低氧状态下,VEGF 的表达会增多<sup>[6-7]</sup>。VEGF 除了在脑血管疾病中发挥重要作用,在与大脑的认知功能方面也扮演着积极的角色。本研究结果表明,术后第 4 周和第 8 周,七氟醚组和芬太尼组 VEGF 表达水平较心肌缺血再灌注模型组升高而 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  含量降低。提示七氟醚和芬太尼的使用可以降低炎症因子的表达,提高 VEGF 的表达,从而改善老龄大鼠的术后认知功能。

认识功能是大脑的重要基本功能之一,而海马是中枢神经系统中与认知功能关系密切的脑区,海马发生病理或生理改变可导致大脑的认知功能受损。急性脑血管病时,机体可产生大量的氧自由基,并从而导致细胞内发生钙超载,通常认为线粒体肿胀可由神经元中钙离子超载进入线粒体内,导致神经毒性的发生甚至海马神经元坏死和凋亡<sup>[8]</sup>。七氟醚预处理后,大鼠海马神经元胞质中线粒体内的钾离子通道被激活,从而进一步促进钾离子进入线粒体内,提高了线粒体膜电位活性,从而拮抗大鼠海马神经元因缺血性再灌注损伤所致的坏死和凋亡<sup>[9]</sup>。本研究中,通过激活海马神经元胞质 mi-

toKATP 通道,七氟醚预处理从而减少了胞质  $Ca^{2+}$  超载以及  $Ca^{2+}$  流入线粒体,最终减少了线粒体肿胀及细胞凋亡的发生,达到改善老龄大鼠术后认知功能的目的。线粒体属于自由基氧化应激损伤的重要亚细胞靶标。急性脑血管病时神经元的损伤其病理生理过程十分复杂,神经元死亡的核心环节包括氧化应激导致的神经元线粒体氧化应激及电生理功能障碍<sup>[10]</sup>。研究<sup>[11]</sup>显示随着缺血再灌注时间的延长,线粒体脂质过氧化后形成的氧化应激产物丙二醛含量逐渐上升。通过测定脑卒中发生后线粒体膜电位情况,结果显示线粒体膜电位出现了持续性的下降。在急性脑血管病发生后,氧自由基产生的速度明显增加,而氧化应激水平过高,又进一步引起线粒体渗透性转换孔的持续开放<sup>[10,12]</sup>。经过分析海马神经元细胞的红绿色荧光相对比例,流式细胞仪可以通过散点图计算线粒体膜电位下降细胞的比例。与假手术组相比,血管性认知障碍模型组线粒体膜电位活性在手术后持续明显下降。经七氟醚治疗后七氟醚组的线粒体膜电位活性逐渐恢复,经芬太尼治疗后芬太尼组线粒体膜电位活性也逐渐恢复,但至第 8 周时仍低于假手术组活性。

综上所述,七氟醚和芬太尼可以有效减轻老龄大鼠因心肌缺血再灌注导致的认知功能障碍,其机制与提高 VEGF 表达水平,促进新生血管形成过程,减低 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  等炎症因子的释放,从而有效降低了由此所导致的认知功能障碍的发生。除此之外,七氟醚和芬太尼还能够减少海马神经元细胞凋亡,进一步减轻了认知功能障碍的发生。

### 参考文献

- [1] Grape S, Ravussin P, Rossi A, et al. Postoperative cognitive dysfunction [J]. Trends Anaesthesia Critical Care, 2012, 2(3): 98-103.
- [2] Xu B, Yang J, Kang F, et al. The inflammatory response of two different kinds of anesthetics on vascular cognitive impairment rats and the effect on long term cognitive function [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9): 16694-8.
- [3] Takahashi K, Funata N, Ikuta F, et al. Neuronal apoptosis and inflammatory responses in the central nervous system of a rabbit treated with Shiga toxin - 2 [J]. J Neuroinflammation, 2008, 5: 11.
- [4] Wan Y, Xu J, Ma D, et al. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus [J]. Anesthesiology, 2007, 106(3): 436-43.
- [5] Rosezyk H A, Sparkman N L, Johnson R W. Neuroinflammation

and cognitive functioning aged mice follow minor surgery [J]. *Exp Gerontol*, 2008, 43(9): 840–6.

[6] O'Brien J T, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment [J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2(2): 89–98.

[7] Román G C, Sachdev P, Royall D R, et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia [J]. *J Neurol Sci*, 2004, 226(1–2): 81–7.

[8] Sun L, Xie K, Zhang C, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning attenuates postoperative cognitive impairment in aged rats [J]. *Neuroreport*, 2014, 25(9): 718–24.

[9] Arora S S, Gooch J L, García P S. Postoperative cognitive dys-  
function, Alzheimer's disease, and anesthesia [J]. *Int J Neurosci*, 2014, 124(4): 236–42.

[10] Daulatzai M A. Fundamental role of pan-inflammation and oxidative-nitrosative pathways in neuropathogenesis of Alzheimer's disease in focal cerebral ischemic rats [J]. *Am J Neurodegener Dis*, 2016, 5(2): 102–30.

[11] Guo M F, Yu J Z, Ma C G. Mechanisms related to neuron injury and death in cerebral hypoxic ischaemia [J]. *Folia Neuropathol*, 2011, 49(2): 78–87.

[12] Zhang Z, Li X, Li F, et al. Berberine alleviates postoperative cognitive dysfunction by suppressing neuroinflammation in aged mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 38: 426–33.

## Effects of sevoflurane and fentanyl on long term cognitive function in aged rats

Xu Bing, Li Juan, Chai Xiaoqing, et al

(Dept of Anesthesiology, The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001)

**Abstract** **Objective** To investigate the effects of sevoflurane and fentanyl on long term cognitive function in aged rats. **Methods** 120 aged Wistar rats were randomly divided into four groups, rats received sham surgery group, myocardial ischemia reperfusion model group, myocardial ischemia reperfusion model plus sevoflurane group, and myocardial ischemia reperfusion model plus fentanyl group. Blood samples and brain tissue were collected. Hippocampal neurons apoptosis index was calculated using TUNEL assay, and the rate of apoptosis was measured by flow cytometry and intracellular calcium levels in hippocampal neurons. Fluorescent probes were used to determine mitochondrial membrane potential in rat hippocampal neurons. ELISA assay was used to detect the inflammatory factors in the blood. Cognitive function was assessed by Morris water maze test. **Results** The results demonstrated that treatment of anesthetics shortened the periods of learning and memory incubation, suggesting a protective role in cognitive function. The expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and IL-1 $\beta$  decreased, whereas vascular endothelial growth factor (VEGF) expression increased when using anesthetics ( $P < 0.05$ ). In addition, anesthetic treatment reduced neuronal apoptosis rate and apoptosis index, but improved neuron cytoplasmic and mitochondrial membrane potential activity ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Sevoflurane and fentanyl can increase the expression of VEGF and decrease the release of inflammatory factors such as IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ . The sevoflurane and fentanyl can also reduce the hippocampus cell apoptosis rate after ischemia-reperfusion in rats, reduce the incidence of cognitive dysfunction in aged rats. Among them, effect of sevoflurane is better.

**Key words** inflammatory response; anesthetics; aged rats; cognitive function