

# 人参皂苷 Rg1 对七氟醚麻醉所致幼鼠远期认知功能障碍的保护作用及机制

缪慧慧 洪方晓 丁冠男 张晔 田鸣

100050,首都医科大学附属北京友谊医院麻醉科(缪慧慧、洪方晓、丁冠男、张晔、田鸣)

通信作者:田鸣,Email: tian\_mz@139.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2017.05.003

**【摘要】 目的** 观察人参皂苷 Rg1(ginsenoside Rg1, Rg1)对七氟醚麻醉所致幼鼠远期认知功能障碍的改善作用及其机制。**方法** 72 只新生 6 日龄 C57BL/6J 小鼠采用随机数字表法分为 4 组(每组 18 只):对照+生理盐水组(Con+NS 组)、对照+Rg1 组(Con+Rg1 组)、七氟醚麻醉+生理盐水组(Sev+NS 组)、七氟醚麻醉+Rg1 组(Sev+Rg1 组)。Sev+NS 组和 Sev+Rg1 组分别在出生后 6~8 d 每天接受 3%七氟醚+100%氧气麻醉 2 h,Con+NS 组及 Con+Rg1 组小鼠在相应日龄吸入相同时间 100%氧气。麻醉前 30 min 各组分别进行生理盐水( $1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )或 Rg1( $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )腹腔注射。各组取 12 只小鼠于第 31~37 天行水迷宫实验,行为学测试结束后取海马行 Western blot 检测突触后密度蛋白 95(postsynaptic density 95, PSD-95)含量,其余小鼠(每组 6 只)于第 8 天麻醉手术后即刻行 ELISA 检测海马 ATP 及活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)水平。**结果** 与 Con+NS 组比较,Sev+NS 组第 35~37 天水迷宫实验逃避潜伏期[(35.6±4.5)、(28.3±3.5)、(21.9±2.4) s 比(45.7±8.1)、(41.9±8.8)、(35.1±12.4) s]明显延长( $P<0.05$ ),平台次数[4(8,2)次比 2(6,0)次]明显减少( $P<0.05$ ),PSD-95 水平[(100±6)%比(77±6)%]明显降低( $P<0.05$ ),ROS 水平[(100±4)%比(121±11)%]明显升高( $P<0.05$ ),ATP 水平[(100±6)%比(82±7)%]明显降低( $P<0.05$ )。Sev+Rg1 组与 Con+Rg1 组比较,31~37 d 水迷宫实验逃避潜伏期、穿越平台次数、PSD-95 水平、ROS 水平及 ATP 水平差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** Rg1 可改善七氟醚麻醉所致的幼鼠远期认知功能障碍,其机制可能与抑制氧化应激保护线粒体功能并增强突触可塑性有关。

**【关键词】** 人参皂苷 Rg1; 认知功能障碍; 七氟醚; 幼鼠

**Effects of ginsenoside Rg1 on sevoflurane anesthesia induced long-term cognitive dysfunction in neonatal mice** Miao Huihui, Hong Fangxiao, Ding Guannan, Zhang Ye, Tian Ming

Department of Anesthesiology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China (Miao HH, Hong FX, Ding GN, Zhang Y, Tian M)

Corresponding author: Tian Ming, Email: tian\_mz@139.com

**【Abstract】 Objective** Observing the effects of ginsenoside Rg1 (Rg1) on sevoflurane anesthesia induced cognitive dysfunction in neonatal mice. **Methods** Seventy two C57BL/6J mice at postnatal day 6 were randomly divided into the following four groups( $n=18$ ) according to the random number table: control with normal saline(NS) group(Con+NS group), control with Rg1 group(Con+Rg1 group), sevoflurane anesthesia with NS group (Sev+NS group) and sevoflurane anesthesia with Rg1 group (Sev+Rg1 group). The mice were subjected to 3% sevoflurane plus 100%  $\text{O}_2$  or 100%  $\text{O}_2$  2 h daily for 3 consecutive days, respectively. The mice in different groups were given intraperitoneal injections of NS ( $1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) or Rg1 ( $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) half an hour before anesthesia, respectively. The Morris Water Maze test was performed at postnatal day 31~37 with 12 mice in each group. The hippocampus tissue was collected after the behavioral test to measure the expression level of postsynaptic density 95 protein (PSD-95). ELISA was used to test the ATP and reactive oxygen species (ROS) levels in the hippocampus immediately after the last anesthesia at day 8 with 6 mice in each group. **Results** Compared with the Con+NS group[(35.6±4.5), (28.3±3.5), (21.9±2.4) s], the escape latency in morris water maze test of Sev+NS group at postnatal day 35~37 were increased significantly [(45.7±8.1), (41.9±8.8), (35.1±12.4) s]( $P<0.05$ ). Compared with the Con+NS group 4 (8, 2), times across the platform in morris water maze test of Sev+NS group were decreased significantly 2(6, 0)( $P<0.05$ ). Compared with the Con+NS group [(100±6)%] ( $P<0.05$ ), the expression level of PSD-95 of Sev+NS group

[(77±6) %] were decreased significantly. Compared with the Con+NS group [(100±4)%], the ROS level of Sev+NS group [(121±11)%] were increased significantly ( $P<0.05$ ). Compared with the Con+NS group [(100±6)%], the ATP levels of Sev+NS group [(82±7)%] were decreased significantly ( $P<0.05$ ). In addition, for Sev+Rg1 group, the escape latency and times across the platform in morris water maze test, the content of PSD-95, the ROS and ATP levels were not significantly different with Con+Rg1 group ( $P>0.05$ ). **Conclusions** Rg1 can alleviate sevoflurane anesthesia induced hippocampus-dependent long-term cognitive dysfunction in neonatal mice, which is associated with the oxidative stress, mitochondrial dysfunction and synaptic plasticity in hippocampus.

**【Key words】** Ginsenoside Rg1; Cognitive dysfunction; Sevoflurane; Neonatal mice

七氟醚因其特殊的芳香气味是临床麻醉中小儿麻醉诱导和维持的最常用药物之一。动物研究表明,临床剂量七氟醚反复多次麻醉可以引起幼鼠远期学习记忆障碍,并可能与氧化应激、中枢炎症反应、突触功能障碍等相关<sup>[1-4]</sup>。人参皂苷 Rg1 (ginsenoside Rg1, Rg1) 是我国名贵中药人参分离提取出的单体皂苷之一,具有抗氧化应激、修复神经元等认知功能保护作用<sup>[5]</sup>。前期实验发现 Rg1 能够抑制异氟醚诱导的半胱氨酸蛋白酶-3 (caspase-3) 活化及 ATP 水平降低<sup>[6]</sup>。本研究旨在观察 Rg1 预处理对七氟醚诱导的幼鼠远期认知功能障碍是否有保护作用及其相关机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物选择及分组

C57BL/6J 小鼠 72 只,6 日龄,由首都医科大学实验动物中心提供,遵循北京市实验动物福利伦理审查指南,并经首都医科大学附属北京友谊医院实验动物伦理委员会批准。采用随机数字表法分为 4 组(每组 18 只):对照+生理盐水组(Con+NS 组)、对照+Rg1 组(Con+Rg1 组)、七氟醚麻醉+生理盐水组(Sev+NS 组)、七氟醚麻醉+Rg1 组(Sev+Rg1 组)。各组取 12 只小鼠进行行为学检测,余 6 只麻醉手术后即刻取材行生化检测。

### 1.2 麻醉方法

小鼠置于透明塑料小箱内,内置钠石灰,箱体两侧各有一圆孔,一端接麻醉机输入氧气和七氟醚,另一端接麻醉气体监测仪(Ohmeda Detax,美国)监测七氟醚、氧气和二氧化碳浓度。Sev+NS 组和 Sev+Rg1 组小鼠分别在出生后 6~8 d 每天接受 3% 七氟醚+100% 氧气麻醉 2 h。麻醉过程中,自制透明塑料小箱下加垫加热毯并维持小鼠体温 37℃,保持小鼠自主呼吸。Con+NS 组及 Con+Rg1 组小鼠在相

应日龄吸入相同时间 100% 氧气。人参皂苷 Rg1 购于中国食品药品检定研究院,为白色粉末状晶体,相对分子质量 800,结构式  $C_{42}H_{72}O_{14}$ ,溶于 4℃ 生理盐水中。麻醉前 30 min 各组分别进行生理盐水 ( $1\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ) 或 Rg1 ( $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ) 腹腔注射。

### 1.3 行为学检测

各组取 12 只小鼠进行行为学检测,在 6~8 d 每天经 3% 七氟醚麻醉 2 h 后,于出生后第 31~37 天采用 Morris 水迷宫训练,结果以小鼠找到平台的逃避潜伏期及穿越平台次数表示,反映小鼠空间学习记忆能力即认知功能的改变。圆池高约 80 cm,直径 150 cm,分成 4 个象限,将平台置于第一象限没入水中约 1 cm,水及平台表面预先被染白,水深 14 cm;依次选择 4 个不同象限将小鼠入水,通过自动图像拍摄系统记录游泳轨迹。以入水时至找到平台的时间为逃避潜伏期,取其平均值。撤掉平台,记录小鼠穿越原平台位置的次数。

### 1.4 Western blot 检测

最后 1 d 行为学检测结束后处死小鼠取海马组织,提取总蛋白,经 0.01 mol/L PBS 清洗后,置于含有蛋白酶抑制剂的放射免疫沉淀法 (radio immuno precipitation assay, RIPA) 裂解液中,匀浆后冰上静置 30 min,离心半径 10 cm,12 000 r/min 离心 30 min,取上清液,用 2,2-联喹啉 4,4-二甲酸二钠 (bicinchoninic acid, BCA) 法测定蛋白质浓度;余下上清液 100℃ 煮沸变性后,上样行聚丙烯酰胺凝胶电泳、转膜、一抗二抗处理,化学发光试剂 (electrochemiluminescence, ECL) 发光液孵育,胶片曝光、显影、定影。用 BIO-RAD Quantity One 软件检测目的蛋白突触后密度蛋白 95 (postsynaptic density 95, PSD-95) 条带(相对分子质量  $95\times 10^3$ , 1:1 000, Cell Signaling 公司,美国)及内参  $\beta$ -actin 条带的灰度值,目的蛋白灰度值和内参灰度值的比值作为目的蛋白表达的相对水平。

## 1.5 ELISA 检测

各组取 6 只小鼠,在第 8 天完成七氟醚麻醉后立即处死取海马组织行 ELISA 检测 ATP 及活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)水平,ATP 降低反映线粒体供氧功能障碍,ROS 升高反映氧化应激反应增强。根据 ATP 试剂盒(生产批号:K354-100, BioVision 公司,美国)及 ROS 试剂盒(生产批号:STA-342, cell Biolabs 公司,美国)操作步骤行 ELISA 检测其含量。

## 1.6 统计学分析

使用 Prism 6 软件(GraphPad 公司,美国)进行统计分析,计量数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,水迷宫中逃避潜伏期采用多重测量的双因素方差分析,两两比较采用 Bonferroni's 检验。穿越平台次数以非配对秩和分析比较。生化指标组间比较采用双因素方差分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

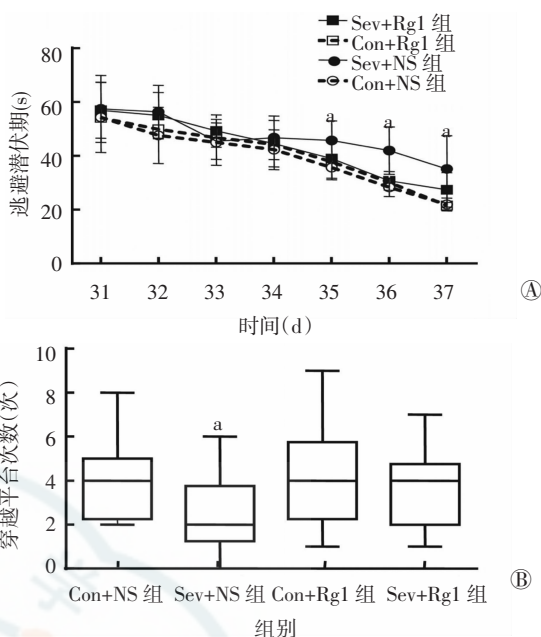
## 2 结果

### 2.1 水迷宫实验结果

随着训练次数的增加,各组小鼠逃避潜伏期均明显缩短( $P<0.05$ )。与 Con+NS 组比较,Sev+NS 组在第 35~37 天逃避潜伏期明显延长( $P<0.05$ ,图 1A),穿越平台次数明显减少( $P<0.05$ ,图 1B),说明七氟醚多次麻醉对发育期小鼠的空间学习记忆形成了损伤。与 Con+Rg1 组比较,Sev+Rg1 组小鼠在第 35~37 天逃避潜伏期及穿越平台次数差异均无统计学意义( $P>0.05$ ,图 1),说明 Rg1 预处理对七氟醚多次麻醉导致的发育期小鼠空间学习记忆障碍有一定的保护作用。

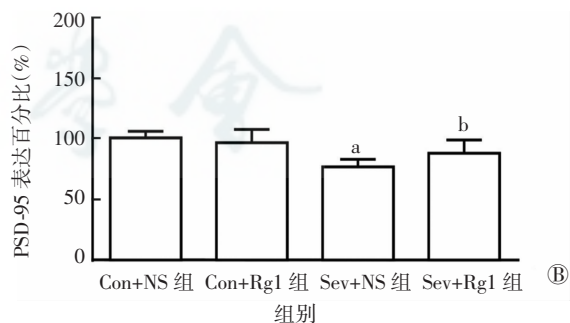
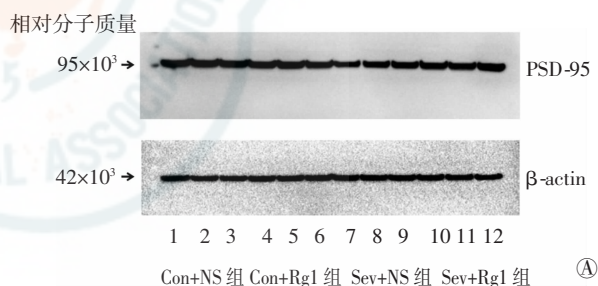
### 2.2 Western blot 突触蛋白 PSD-95 实验结果

小鼠在第 37 天完成 Morris 水迷宫测试后,行 Western blot 检测海马组织 PSD-95 的含量,反映突触可塑性的变化。与 Con+NS 比较,单纯给予 Rg1(Con+Rg1 组),PSD-95 表达没有明显变化( $P>0.05$ );Sev+NS 组 PSD-95 表达降低( $P<0.05$ );给予 Rg1 可以抑制七氟醚诱导的 PSD-95 降低( $P<0.05$ )(图 2A)。各组间  $\beta$ -actin 含量差异没有统计学意义( $P>0.05$ )。以与 Con+NS 组的比值表示各组 PSD-95 的水平,Con+Rg1 组与 Con+NS 组差异没有统计学意义( $P>0.05$ ),Sev+NS 组 PSD-95 水平明显降低( $P<0.05$ ),Rg1 (Sev+Rg1 组)逆转七氟醚导致的 PSD-95 水平降低( $P<0.05$ ,图 2B)。



注:①:逃避潜伏期实验结果;②:穿越平台次数实验结果;与 Con+NS 组比较,\* $P<0.05$ ;Con+NS 组:对照+生理盐水组;Con+Rg1 组:对照+Rg1 组;Sev+NS 组:七氟醚麻醉+生理盐水组;Sev+Rg1 组:七氟醚麻醉+Rg1 组

图 1 各组小鼠 Morris 水迷宫实验结果比较



注:①:Western blot 实验结果;②:PSD-95 相对表达水平实验结果;与 Con+NS 组比较,\* $P<0.05$ ;与 Sev+NS 组比较,\* $P<0.05$ ;Con+NS 组:对照+生理盐水组;Con+Rg1 组:对照+Rg1 组;Sev+NS 组:七氟醚麻醉+生理盐水组;Sev+Rg1 组:七氟醚麻醉+Rg1 组;PSD-95:突触后密度蛋白 95

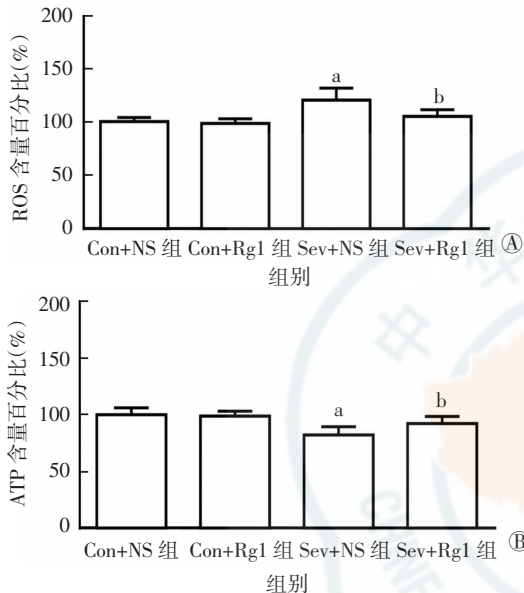
图 2 各组小鼠第 37 天海马组织 PSD-95 表达水平实验结果比较

### 2.3 ELISA 检测 ROS 及 ATP 水平实验结果

以与 Con+NS 组的比值表示各组 ROS 和 ATP 的水平。与 Con+NS 组比较,单纯给予 Rg1(Con+Rg1



组),ROS 表达没有明显变化 ( $P>0.05$ );Sev+NS 组 ROS 表达升高 ( $P<0.05$ );给予 Rg1 可以抑制七氟醚诱导的 ROS 水平升高 ( $P<0.05$ ,图 3A)。与 Con+NS 组比较,单纯给予 Rg1 (Con+Rg1 组),ATP 表达没有明显变化 ( $P>0.05$ );Sev+NS 组 ATP 表达降低;给予 Rg1 (Sev+Rg1 组)可以抑制七氟醚诱导的 ATP 降低 ( $P<0.05$ ,图 3B)。



注:①:ELISA 检测 ROS 含量相对水平实验结果;②:ELISA 检测 ATP 含量相对水平实验结果;与 Con+NS 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 Sev+NS 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;Con+NS 组:对照+生理盐水组;Con+Rg1 组:对照+Rg1 组;Sev+NS 组:七氟醚麻醉+生理盐水组;Sev+Rg1 组:七氟醚麻醉+Rg1 组;ROS:活性氧簇

图 3 各组小鼠麻醉后即刻海马组织 ROS 及 ATP 表达水平比较

### 3 讨论

术后认知功能障碍是指麻醉后患者记忆力、抽象思维及定向力等方面的障碍,同时伴有社会活动能力的减退,即人格、社交能力和技能的改变<sup>[7]</sup>。我国每年有大量儿童接受手术治疗,全身麻醉在儿科手术中应用广泛。麻醉是否影响婴幼儿认知功能,特别是长期的学习记忆功能是广受关注的社会问题。本研究观察到临床常用剂量的七氟醚反复麻醉 3 次会诱发小鼠长期的学习记忆障碍及突触可塑性蛋白 PSD-95 表达下降,提示七氟醚多次麻醉可能会诱发幼鼠认知功能障碍。国外研究报道,麻醉手术可能是术后认知功能障碍的危险因素,尤其是对于早期接受反复多次麻醉的儿童而言,麻醉有可能使他们产生长期的学习记忆障碍<sup>[8]</sup>。与未接受手术和麻醉的同龄人相比,他们的认知潜能也有可能得不

到完全发展。发育期大脑与成年大脑相比有许多显著不同,幼年哺乳动物在神经发育早期形成的神经元数量远远高于成年哺乳动物,同时,在神经元之间建立行为相关联系之前也会有大量的突触形成,此阶段为大脑的快速发育期,即突触塑型期,处于这个阶段的大脑对麻醉药异常敏感。将 7 日龄大鼠暴露于 3.5% 的异氟醚后,神经元细胞增殖减少,随后在条件反射和空间任务测试中表现为认知功能缺陷<sup>[9]</sup>。在另一项研究中,14 日龄大鼠在每天 35 min 连续 4 d 暴露于异氟醚后,其海马神经干细胞和神经发生减少,同时与对照组相比,其物体辨识能力和逆反学习能力存在障碍<sup>[10]</sup>。有研究发现幼儿吸入过量异氟醚 24 h 后可出现短暂的共济失调、激惹和幻觉,但吸入异氟醚小于 15 h 的患儿没有出现症状,出院 4~6 周后随访检查,这些患儿均未见异常症状,但无更长期的随访结果<sup>[11]</sup>。另一方面,有研究证明麻醉药会对儿童的行为产生影响。儿童暴露于麻醉后,夜间做噩梦增加、易怒、畏食,并且暴露年龄越小,变化越显著,麻醉诱导越不满意,发生率越高<sup>[12]</sup>。

麻醉手术引起术后认知功能障碍的机制尚未明确,其中氧化应激、中枢炎症、线粒体功能障碍、突触功能障碍等均可能对学习记忆产生一定影响<sup>[13]</sup>。突触功能是学习记忆的神经细胞学基础,突触可塑性遭到破坏,必然会影响到学习记忆的整合功能,出现学习记忆障碍。神经为高代谢组织,线粒体供能功能障碍、ATP 生成减少影响突触功能,氧化应激及中枢炎症的级联反应进一步加重线粒体供能障碍<sup>[2]</sup>。人参皂苷 Rg1 是人参三醇类物质,是人参皂苷的主要活性成分之一,因其较小的毒副作用及历史悠久的使用经验为其临床研发提供良好的基础。本研究通过给予 Rg1 预处理后,可以改善幼鼠七氟醚多次麻醉后诱发的线粒体供能障碍、抑制氧化应激、保护突触可塑性及并逆转幼鼠术后长期的学习记忆障碍,为研究发育期大脑认知功能障碍的机制及防治提供一定的理论依据。一些研究显示 Rg1 具有抗氧化应激、保护线粒体供能的作用<sup>[14]</sup>。还有研究发现 Rg1 能够抗衰老以及保护神经细胞免受毒性物质损伤的作用<sup>[15]</sup>。有报道 Rg1 可促进小鼠脑神经发育,增加突触数目,促进脑中 clos 基因表达和提高环磷酸腺苷水平,为其改善学习记忆的功能<sup>[16]</sup>。

本研究仍有一定的不足之处,首先没有观察不

同浓度剂量及给药时间对小鼠认知功能的保护作用,仅研究了其有效性,没有观察其量效关系;仅观察了七氟醚对小鼠认知功能的影响,没有观察不同麻醉药的作用及 Rg1 的保护作用;没有区分雌雄小鼠学习记忆障碍的区别以排除性别因素的影响;没有进行更长时间的观察评估。以后的研究观察将进行进一步的探索。

综上所述,本研究结果提示人参皂苷 Rg1 可改善七氟醚多次麻醉所致的幼鼠远期认知功能障碍,其机制可能与抑制氧化应激、保护线粒体功能并增强突触可塑性有关。本实验结果可为研究婴幼儿麻醉手术后认知功能障碍的机制及防治方法提供一定的基础。

### 参考文献

- [1] Shen X, Dong Y, Xu Z, et al. Selective anesthesia-induced neuroinflammation in developing mouse brain and cognitive impairment [J]. *Anesthesiology*, 2013, 118 (3): 502-515. DOI:10.1097/ALN.0b013e3182834d77.
- [2] Vutsits L, Xie Z. Lasting impact of general anaesthesia on the brain: mechanisms and relevance [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17 (11): 705-717. DOI:10.1038/nrn.2016.128.
- [3] 徐桂萍, 张永杰, 唐冬梅. 七氟烷对新生大鼠学习记忆功能的影响 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2012, 33 (9): 584-586, 592. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2012.09.002.  
Xu GP, Zhang YJ, Tang DM. Effects of sevoflurane on the function of learning and memory in neonatal rats [J]. *Int J Anesth Resus*, 2012, 33 (9): 584-586, 592. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2012.09.002.
- [4] 何永涛, 储勤军, 张卫. 术后认知功能障碍的炎症机制[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2011, 32 (2): 213-215, 224. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2011.04.022.  
He YT, Chu QJ, Zhang W. Inflammation: a possible mechanism of postoperative cognitive dysfunction [J]. *Int J Anesth Resus*, 2011, 32 (2): 213-215, 224. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2011.04.022.
- [5] 王淑秀, 常海敏, 朱丰霞, 等. 人参皂苷 Rg1 对帕金森病小鼠黑质多巴胺能神经元凋亡及 EphB1、TH、P-c-Jun 蛋白表达的影响[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2015, 50(2): 176-180. DOI:10.13705/j.issn.1671-6825.2015.02.008.  
Wang SX, Chang HM, Zhu FX, et al. Effects of ginsenoside Rg1 on apoptosis of dopamine neurons, expressions of EphB1, TH and P-c-Jun in substantia nigra of mice with Parkinson's disease [J]. *Journal of Zhengzhou University (Medical Sciences)*, 2015, 50 (2): 176-180. DOI:10.13705/j.issn.1671-6825.2015.02.008.
- [6] Miao HH, Zhen Y, Ding GN, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates isoflurane-induced caspase-3 activation via inhibiting mitochondrial dysfunction[J]. *Biomed Environ Sci*, 2015, 28(2): 116-126. DOI:10.3967/bes.2015.014.
- [7] 王来, 罗艳, 薛庆生, 等. 七氟烷对发育期中枢神经系统毒性的研究进展 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2013, 34 (5): 461-463. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2013.05.019.  
Wang L, Luo Y, Xue QS, et al. Advances in neurotoxicity of sevoflurane on the developing central nervous system [J]. *Int J Anesth Resus*, 2013, 34(5): 461-463. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2013.05.019.
- [8] Wilder RT, Flick RP, Sprung J, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort [J]. *Anesthesiology*, 2009, 110 (4): 796-804. DOI:10.1097/01.anes.0000344728.34332.5d.
- [9] 张旭东, 任鹏程, 高昌俊, 等. 异氟醚麻醉诱导大鼠脑海马神经炎症并激活 Toll 样受体 2 通路 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2016, 37 (1): 37-42. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2016.01.009.  
Zhang XD, Ren PC, Gao CJ, et al. Neuroinflammation induction and toll-like receptor 2 pathway activation in rat hippocampus by isoflurane [J]. *Int J Anesth Resus*, 2016, 37 (1): 37-42. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2016.01.009.
- [10] 张雪娜, 陆冠宇, 冯春生, 等. 丙泊酚/异氟醚麻醉对大鼠获取空间记忆能力的损害及 c-Fos 和 EGR-1 蛋白的变化 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2009, 30 (3): 196-200. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2009.03.002.  
Zhang XN, Lu GY, Feng CS, et al. Impairment of cognitive function in rats by propofol or isoflurane anesthesia and differential expression of c-Fos and E-GR-1 [J]. *Int J Anesth Resus*, 2009, 30 (3): 196-200. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2009.03.002.
- [11] 陈玢, 郑晖. 麻醉药对发育期大脑毒性作用的研究进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2013, 34 (1): 85-88. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2013.01.021.  
Chen B, Zheng H. Review on studies of anesthetics toxicity to the developing brain[J]. *Int J Anesth Resus*, 2013, 34(1): 85-88. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2013.01.021.
- [12] Kalkman CJ, Peelen L, Moons KG, et al. Behavior and development in children and age at the time of first anesthetic exposure [J]. *Anesthesiology*, 2009, 110 (4): 805-812. DOI:10.1097/ALN.0b013e31819c7124.
- [13] 孙凡, 鲍红光, 斯妍娜, 等. 右美托咪定调节长时程突触可塑性及其中枢神经保护作用 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2015, 36(8): 745-748. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2015.08.020.  
Sun F, Bao HG, Si YN, et al. The mechanism that dexmedetomidine regulate long-term synaptic plasticity and its protective effects on central nervous system [J]. *Int J Anesth Resus*, 2015, 36(8): 745-748. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2015.08.020.
- [14] 缪慧慧, 甄宇, 丁冠男, 等. 人参皂苷 Rg1 对异氟醚诱导 caspase-3

无蓄积等特点。瑞芬太尼具有独特的代谢方式,由血液和组织中的非特异性酯酶水解,其副作用包括心动过缓、低血压、肌肉强直等。其输注速率的安全范围较大,在临床麻醉中已广泛应用。

近期有很多学者研究了瑞芬太尼在肿瘤治疗领域的应用,刘震和阮林<sup>[5]</sup>研究认为,瑞芬太尼可抑制人肝癌细胞 SMMC-7721 的细胞活力,促进肿瘤细胞凋亡,并呈现出剂量依赖性,其促进凋亡使细胞停滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期有关。吴巧玲等<sup>[6]</sup>、刘猛和石学银<sup>[7]</sup>研究认为,瑞芬太尼能通过抑制 NF- $\kappa$ B 的表达从而减轻缺血/再灌注损伤。

本研究结果显示:瑞芬太尼干预人结肠癌细胞能抑制细胞的正常增殖,促使细胞凋亡,失去肿瘤细胞快速增长的能力,减少肿瘤细胞融合,但其具体机制有待进一步深入研究。

#### 参考文献

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009 [J]. CA Cancer J Clin, 2009, 59(4): 225-249. DOI:10.3322/caac.20006.
- [2] Welzing L, Link F, Junghaenel S, et al. Remifentanyl-induced tolerance, withdrawal or hyperalgesia in infants: a randomized controlled trial. RAPIP trial: remifentanyl-based analgesia and sedation of paediatric intensive care patients [J]. Neonatology, 2013, 104(1): 34-41. DOI:10.1159/000348790.
- [3] Sun Y, Zhang W, Liu Y, et al. Intrathecal injection of JWH015 attenuates remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia by inhibiting activation of spinal glia in a rat model [J]. Anesth Analg, 2014, 118(4): 841-853. DOI:10.1213/ANE.0000000000000146.
- [4] Lee M, Silverman SM, Hansen H, et al. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia [J]. Pain Physician, 2011, 14(2): 145-161.
- [5] 刘震, 阮林. 芬太尼和瑞芬太尼对人肝癌细胞 SMMC-7721 生物学特性的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2014, 30(8): 792-795.  
Liu Z, Ruan L. Effects of fentanyl and remifentanyl on biological characteristics of human hepatoma cell line SMMC-7721 [J]. J Chin Anesthesiol, 2014, 30(8): 792-795.
- [6] 吴巧玲, 沈途, 刘国利, 等. 瑞芬太尼预处理对大鼠肝脏缺血-再灌注损伤中 NF- $\kappa$ B 和 ICAM-1 表达的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2014, 30(5): 499-502.  
Wu QL, Shen T, Liu GL, et al. Effect of remifentanyl on NF- $\kappa$ B and ICAM-1 expression in hepatic ischemia-reperfusion injury of rats[J]. J Chin Anesthesiol, 2014, 30(5): 499-502.
- [7] 刘猛, 石学银. 瑞芬太尼对缺血/再灌注损伤保护作用及可能机制的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2013, 34(1): 53-55. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2013.01.013.  
Liu M, Shi XY. Research progression of remifentanyl on protective effect against ischemia/reperfusion injury [J]. Int J Anesth Resus, 2013, 34 (1): 53-55. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2013.01.013.

(上接第 400 页)

活化的影响 [J]. 医学研究杂志, 2015, 44 (4): 52-58. DOI:10.11969/j.issn.1673-548X.2015.04.015.

Miao HH, Zhen Y, Ding GN, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates isoflurane-induced caspase -3 activation[J]. J Med Res, 2015, 44 (4): 52-58. DOI:10.11969/j.issn.1673-548X.2015.04.015.

- [15] 王晓英, 陈霖, 张均田. 人参皂苷 Rg1 对  $\beta$ -淀粉样肽(25-35)侧脑室注射所致小鼠学习记忆障碍的改善作用及其机制[J]. 药理学学报, 2001, 36 (1): 1-4. DOI:10.3321/j.issn:0513-4870.2001.01.001.

Wang XY, Chen J, Zhang JT. Effect of ginsenoside Rg1 on learning and memory impairment induced by  $\beta$ -amyloid peptide

(25-35) and its mechanism of action [J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2001, 36(1): 1-4. DOI:10.3321/j.issn:0513-4870.2001.01.001.

- [16] 李苗苗, 王淑秀. 人参皂苷 Rg1 对帕金森病小鼠中脑黑质神经调节蛋白 1-ErbB4 信号通路活性的影响 [J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(4): 275-280. DOI:10.7683/xyxyxb.2016.04.007.

Li MM, Wang SX. Effect of ginsenoside Rg1 on activity of neuregulin1-ErbB4 signal pathway in substantia nigra of midbrain in Parkinson's disease model mouse[J]. Journal of Xinxiang Medical University, 2016, 33(4): 275-280. DOI:10.7683/xyxyxb.2016.04.007.