

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.02.021

论著 · 基础

cAMP/CREB 信号通路对丙泊酚麻醉致大鼠认知功能损伤、记忆功能的影响及其机制

吴帮林, 张伟, 朱荣誉, 吴述轩, 朱贤林



基金项目: 湖北省自然科学基金项目(2016CFB368)

作者单位: 445000 湖北恩施, 恩施土家族苗族自治州中心医院麻醉科

通信作者: 朱贤林, E-mail: 343205560@qq.com

【摘要】 **目的** 探究环腺苷酸/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cAMP/CREB)信号通路对丙泊酚麻醉致大鼠认知功能损伤、记忆功能的影响及机制。**方法** 2021年12月—2022年2月于湖北省恩施土家族苗族自治州中心医院动物实验室进行实验。将30只大鼠按随机数字表法分为对照组、丙泊酚组、8-溴-环腺苷酸(8-Br-cAMP)+丙泊酚组各10只,8-Br-cAMP+丙泊酚组大鼠注射信号通路激动剂8-Br-cAMP+丙泊酚,丙泊酚组注射丙泊酚,对照组注射0.9%氯化钠。麻醉1d后观察大鼠认知记忆功能变化。**结果** 与对照组比较,丙泊酚组大鼠逃避潜伏期时间延长,穿越平台次数下降(P 均 <0.01);与丙泊酚组比较,8-Br-cAMP+丙泊酚组大鼠逃避潜伏期时间缩短,穿越平台次数上升(P 均 <0.01)。与对照组比较,丙泊酚组理毛次数、跨格次数、站立次数下降,中央格停留时间延长(P 均 <0.01);与丙泊酚组比较,8-Br-cAMP+丙泊酚组理毛次数、跨格次数、站立次数上升,中央格停留时间缩短(P 均 <0.01)。与对照组比较,丙泊酚组MDA水平上升,SOD水平下降(P 均 <0.01);与丙泊酚组比较,8-Br-cAMP+丙泊酚组MDA水平下降,SOD水平上升(P 均 <0.01)。与对照组比较,丙泊酚组cAMP、CREB mRNA表达量均下降(P 均 <0.01);与丙泊酚组比较,8-Br-cAMP+丙泊酚组cAMP、CREB mRNA表达量均上升(P 均 <0.01)。与对照组比较,丙泊酚组cAMP、CREB蛋白相对表达量均下降(P 均 <0.01);与丙泊酚组比较,8-Br-cAMP+丙泊酚组cAMP、CREB蛋白相对表达量均上升(P 均 <0.01)。**结论** 激活cAMP/CREB信号通路可缓解丙泊酚麻醉造成认知功能损伤及记忆功能下降,其机制可能与氧化应激反应受到调节有关。

【关键词】 丙泊酚;环腺苷酸/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白;认知功能;记忆功能;氧化应激;大鼠**【中图分类号】** R614 **【文献标识码】** A

The effects and mechanisms of the cAMP/CREB signaling pathway on cognitive and memory impairment induced by propofol anesthesia in rats Wu Banglin, Zhang Wei, Zhu Rongyu, Wu Shuxuan, Zhu Xianlin. Department of Anesthesiology, the Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Hubei Province, Enshi 445000, China

Corresponding author: Zhu Xianlin, E-mail: 343205560@qq.com

Funding program: Hubei Provincial Natural Science Foundation Project (2016CFB368)

【Abstract】 Objective To explore the effects and mechanisms of the cAMP/CREB signaling pathway on cognitive and memory impairment induced by propofol anesthesia in rats. **Methods** From December 2021 to February 2022, an experiment was conducted in the Animal Laboratory of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture Central Hospital in Hubei Province. Thirty rats were randomly divided into a control group, a propofol group, and a group of 10 rats each containing 8-Br-cAMP and propofol. The 8-Br-cAMP+propofol group was injected with the signal pathway agonist 8-Br-cAMP+propofol, while the propofol group was injected with propofol and the control group was injected with 0.9% sodium chloride. Observe the changes in cognitive and memory function of rats after 1 day of anesthesia. **Results** Compared with the control group, the propofol group rats had a longer escape latency time and a lower number of crossing platforms ($P<0.01$ for all); Compared with the propofol group, the rats in the 8-Br-cAMP+propofol group had a shorter escape latency time and an increase in the number of crossing platforms ($P<0.01$ for all). Compared with the control group, the propofol group had a decrease in the number of grooming sessions, cross grid sessions, and standing sessions, while the central grid stay time was prolonged ($P<0.01$ for all); Compared with the propofol group, the 8-Br-cAMP+propofol group showed an increase in grooming frequency,

cross grid frequency, and standing frequency, while the central grid residence time was shortened ($P<0.01$). Compared with the control group, the MDA level in the propofol group increased while the SOD level decreased ($P<0.01$ for all); Compared with the propofol group, the 8-Br-cAMP+propofol group showed a decrease in MDA levels and an increase in SOD levels (all $P<0.01$). Compared with the control group, the mRNA expression levels of cAMP and CREB in the propofol group decreased ($P<0.01$); Compared with the propofol group, the expression levels of cAMP and CREB mRNA in the 8-Br-cAMP+propofol group increased ($P<0.01$). Compared with the control group, the relative expression levels of cAMP and CREB proteins in the propofol group decreased ($P<0.01$); Compared with the propofol group, the relative expression levels of cAMP and CREB proteins in the 8-Br-cAMP+propofol group increased ($P<0.01$). **Conclusion** Activating the cAMP/CREB signaling pathway can alleviate cognitive impairment and memory decline caused by propofol anesthesia, and its mechanism may be related to the regulation of oxidative stress response.

【Key words】 Propofol; Cyclic adenosine monophosphate/cyclic adenosine monophosphate responsive element binding protein; Cognitive function; Memory function; Oxidative stress; Rats

丙泊酚是具有苏醒快、麻醉诱导时间短、起效迅速等优点的常见静脉全身麻醉药物,临床应用较为广泛,但其可能造成患者认知、记忆功能下降,其病程短则数天,长则数月,在严重情况下可伴随终身,对患者身心健康造成了严重影响,但丙泊酚影响认知及记忆功能的具体机制尚未完全明确^[1-3]。环腺苷酸/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cAMP/CREB)信号通路可促进神经细胞存活、分化、再生,为细胞内经典传导途径之一,但cAMP/CREB信号通路在丙泊酚麻醉致大鼠认知功能损伤及记忆功能下降的确切作用有待进一步探讨^[4-6]。基于此,本研究探索分析了cAMP/CREB信号通路对丙泊酚麻醉致大鼠认知功能损伤、记忆功能的影响及其机制,报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 (1)动物:选取 SPF 级 Wistar 大鼠 30 只,月龄 5~11 个月,体质量 210~300 g,购自广州博焱生物科技有限公司,均在湿度 40%~60%、室温 22~28℃ 的清洁级动物房中进行适应性喂养 5 d,而后进行实验。动物许可证号:SYXK(粤)2023-0318,参照动物实验伦理要求的相关规定进行本实验操作,且经医院伦理委员会批准同意(20210612)。(2)试药试剂:丙泊酚购自上海抚生实业有限公司(货号 S30930-25g),8-溴-环腺苷酸(8-Br-cAMP)购自艾美捷科技有限公司(货号 14431-10),酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒购于上海焜雅生物科技有限公司(货号 XY2479A),cAMP、CREB 抗体购于深圳市豪地华拓生物科技有限公司(货号 PL0403123)。(3)仪器设备:Morris 水迷宫购自北京友诚嘉业生物科技有限公司(型号 ACT-200A),光学显微镜购于北京中西华大科技有限公司(型号 SS62-XTL-220),酶标仪购于山东莱恩德智能科技有限公司(型号 LD-96A),PCR 仪购自上海凌仪生物科技有限

公司(型号 2720)。

1.2 实验方法 2021 年 12 月—2022 年 2 月于湖北省恩施土家族苗族自治州中心医院动物实验室进行实验。参照文献[7]方法建立丙泊酚麻醉大鼠模型。30 只大鼠适应性喂养 5 d 后随机数字表法分为对照组、丙泊酚组、8-Br-cAMP+丙泊酚组各 10 只。8-Br-cAMP+丙泊酚组大鼠大脑侧室注射 cAMP/CREB 信号通路激动剂 8-Br-cAMP 10 μl ,注射 10 min 后,对丙泊酚组、8-Br-cAMP+丙泊酚组大鼠尾静脉分别注射入丙泊酚 10 mg/kg,待翻正反射消失后以丙泊酚 24 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持麻醉 2 h,以大鼠出现呼吸变慢、角膜反射迟钝、皮肤痛觉消失为建模成功。对照组大鼠肌肉注射 0.9% 氯化钠 4 ml/100 g。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 大鼠一般情况观察:于麻醉后第 1 天对各组大鼠精神、毛发、活动、进食情况进行观察记录。

1.3.2 Morris 水迷宫测试:于麻醉后第 1 天进行 Morris 水迷宫测试,将高 50 cm、直径 120 cm、水温 25℃ 的圆形水池分为 4 个象限,在第 1 象限设置直径高 30 cm、宽 10 cm 平台,平台、水池内部均为白色,水池四周为形状、颜色不同的视标,为防止大鼠看见水下平台,水中放置钛白粉,实验分为学习阶段 5 d、记忆阶段 1 d。在学习阶段于每天同一时间在象限中点将大鼠投入水中,摄像头记录大鼠 60 s 内寻找平台所需时间(逃避潜伏期),若超过 60 s 则记为 60 s,每天进行 4 次学习,将第 5 天逃避潜伏期作为最终结果,第 6 天将平台撤去,将大鼠放入水池任一象限,记录其穿越平台次数。

1.3.3 旷场分析实验:于麻醉后第 2 天进行旷场分析实验,旷场分析箱为黑色无顶塑料箱(80 cm×80 cm×40 cm),箱底均分为 9 格,将大鼠置于中央格,进行 5 min 自由探索,通过图像监视系统对大鼠理毛次数、中央格停留时间、跨格次数(至少 3 肢跨入邻格)、站

立次数(前肢离地>1 cm)进行统计记录,每只大鼠完成测试后场地采用 75%乙醇进行擦拭。

1.3.4 病理学观察:于上述实验完成后,将大鼠麻醉后处死,获取大鼠海马组织,制成标本,-80℃保存。海马组织通过梯度酒精脱水、石蜡包埋后将其切薄片,厚 5 μm,烘干后脱蜡,采用梯度酒精、蒸馏水行水化及洗涤,之后使用 HE 染色,于光学显微镜下对大鼠海马组织病理形态变化进行观察。

1.3.5 海马组织氧化应激指标水平检测:取 1.3.4 中保存待检海马组织,按照试剂盒说明书制作海马组织匀浆,离心留取上清液,通过 ELISA 法检测各组大鼠海马组织丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平。ELISA 试剂盒由常州贝源鑫生物科技有限公司提供。

1.3.6 海马组织 cAMP、CREB mRNA 表达量检测:取 1.3.4 中保存待检海马组织,提取总 RNA,以实时荧光定量法鉴定 cAMP、CREB mRNA 表达量,海马组织中的 RNA 使用 Takara 逆转录试剂盒逆转录为 cDNA,引物序列采用 Primer 5.0 软件设计,启动 PCR 仪。通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算出 cAMP、CREB 的 mRNA 表达量。

1.3.7 海马组织 cAMP、CREB 蛋白检测:大鼠海马组织中蛋白依照组织蛋白提取试剂盒说明进行萃取,cAMP、CREB 表达量通过 Western Blot 法进行检测,于每孔加入海马组织蛋白 80 μg 后进行 SDS-PAGE 电泳,电泳结束后将蛋白电转至 PVDF 膜上,5%脱脂奶粉对 PVDF 膜进行封闭,cAMP、CREB 一抗(1:1 000)于摇床上室温孵育 120 min,完成后采用 TBST 洗膜 3 次,5 min/次,后将 cAMP、CREB 二抗(1:1 000)于摇床上室温孵育 60 min,完成后采用 TBST 洗膜 3 次,10 min/次,化学发光显影采用 ECL,以 GAPDH 为内参,相对条带灰度光密度值采用 Image J 软件分析。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件包进行

数据统计分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 描述,多组间比较采用方差分析,2 组间比较采用 LSD-*t* 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组大鼠一般情况观察 对照组大鼠大小便、进食、活动正常,反应灵敏,毛发光亮、颜色正常;丙泊酚组大鼠脱毛明显,毛发无光泽,反应及行动迟缓,精神萎靡;8-Br-cAMP+丙泊酚组大鼠相对活泼好动,毛发光亮,进食正常,脱毛不明显。

2.2 3 组大鼠 Morris 水迷宫测试结果比较 与对照组比较,丙泊酚组大鼠逃避潜伏期时间延长,穿越平台次数下降($P<0.01$);与丙泊酚组比较,8-Br-cAMP+丙泊酚组大鼠逃避潜伏期时间缩短,穿越平台次数上升($P<0.01$),见表 1。

表 1 3 组大鼠 Morris 水迷宫测试结果比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of Morris water maze test results among three groups of rats

| 组别 | n | 逃避潜伏期(s) | 穿越平台次数(次) |
|----------------|----|-------------------------|------------------------|
| 对照组 | 10 | 6.23±1.02 | 4.29±1.06 |
| 丙泊酚组 | 10 | 24.59±2.17 ^a | 1.58±0.27 ^a |
| 8-Br-cAMP+丙泊酚组 | 10 | 13.57±1.59 ^b | 2.92±0.74 ^b |
| F 值 | | 12.287 | 3.351 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 |

注:与对照组比较,^a $P<0.01$;与丙泊酚组比较,^b $P<0.01$ 。

2.3 3 组大鼠旷场分析比较 与对照组比较,丙泊酚组理毛次数、跨格次数、站立次数下降,中央格停留时间延长($P<0.01$);与丙泊酚组比较,8-Br-cAMP+丙泊酚组理毛次数、跨格次数、站立次数上升,中央格停留时间缩短($P<0.01$),见表 2。

2.4 3 组大鼠海马组织病理学变化比较 对照组大鼠海马区细胞基本无坏死,且分布均匀;丙泊酚组大鼠海马区细胞数量缺失明显且分布散乱,坏死细胞较多;8-Br-cAMP+丙泊酚组大鼠海马区细胞坏死细胞较少,且分布均匀,见图 1。

表 2 3 组大鼠旷场分析比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of open field analysis among three groups of rats

| 组别 | n | 理毛次数(次) | 中央格停留时间(s) | 跨格次数(次) | 站立次数(次) |
|----------------|----|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 对照组 | 10 | 4.29±1.02 | 4.30±0.58 | 42.89±10.03 | 12.13±2.57 |
| 丙泊酚组 | 10 | 1.80±0.36 ^a | 6.72±1.12 ^a | 25.63±6.18 ^a | 6.01±0.72 ^a |
| 8-Br-cAMP+丙泊酚组 | 10 | 3.18±0.59 ^b | 5.67±0.69 ^b | 34.72±8.60 ^b | 10.12±1.25 ^b |
| F 值 | | 2.979 | 4.806 | 1.955 | 2.224 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注:与对照组比较,^a $P<0.01$;与丙泊酚组比较,^b $P<0.01$ 。

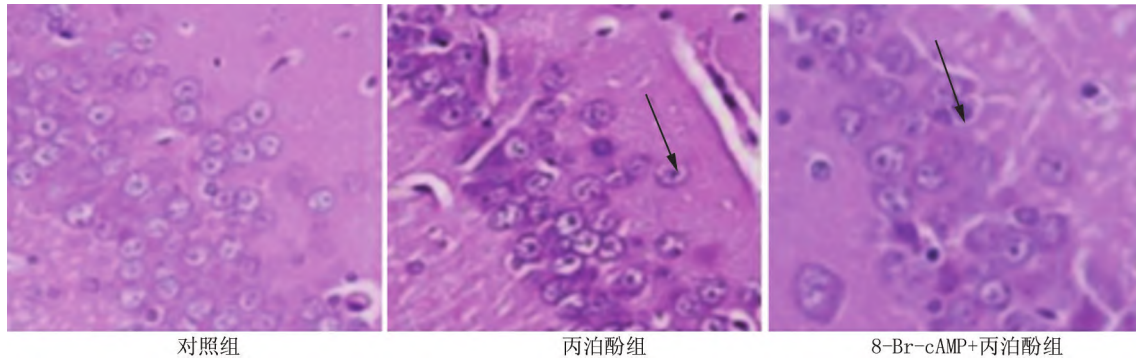


图 1 光镜下大鼠海马区组织病理变化对照(HE 染色, ×200)

Fig.1 Comparison of pathological changes in rat hippocampal tissue under light microscopy (HE staining, × 200)

2.5 3 组大鼠海马组织氧化应激指标比较 与对照组比较,丙泊酚组 MDA 水平上升, SOD 水平下降 ($P < 0.01$); 与丙泊酚组比较, 8-Br-cAMP + 丙泊酚组 MDA 水平下降, SOD 水平上升 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 3 组大鼠海马组织氧化应激指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of oxidative stress index levels in hippocampal tissue of three groups of rats

| 组 别 | n | MDA($\mu\text{mol/L}$) | SOD(U/ml) |
|----------------|----|--------------------------|--------------------------|
| 对照组 | 10 | 2.61±0.78 | 76.03±10.27 |
| 丙泊酚组 | 10 | 4.90±1.03 ^a | 51.03± 6.03 ^a |
| 8-Br-cAMP+丙泊酚组 | 10 | 3.54±0.90 ^b | 66.72± 8.40 ^b |
| F 值 | | 2.469 | 2.219 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 |

注:与对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与丙泊酚组比较, ^b $P < 0.01$ 。

2.6 3 组大鼠海马组织 cAMP、CREB mRNA 表达量比较 与对照组比较,丙泊酚组 cAMP、CREB mRNA 表达量均下降 ($P < 0.01$); 与丙泊酚组比较, 8-Br-cAMP + 丙泊酚组 cAMP、CREB mRNA 表达量均上升 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 3 组大鼠 cAMP、CREB mRNA 表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Comparison of cAMP and CREB mRNA expression levels among three groups of rats

| 组 别 | n | cAMP | CREB |
|----------------|----|------------------------|------------------------|
| 对照组 | 10 | 1.00±0.01 | 1.00±0.01 |
| 丙泊酚组 | 10 | 0.40±0.06 ^a | 0.35±0.04 ^a |
| 8-Br-cAMP+丙泊酚组 | 10 | 0.68±0.10 ^b | 0.62±0.07 ^b |
| F 值 | | 10.069 | 16.994 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 |

注:与对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与丙泊酚组比较, ^b $P < 0.01$ 。

2.7 3 组大鼠海马组织 cAMP/CREB 信号通路相关蛋白相对表达量比较 与对照组比较,丙泊酚组 cAMP、

CREB 蛋白相对表达量均下降 ($P < 0.01$); 与丙泊酚组比较, 8-Br-cAMP + 丙泊酚组 cAMP、CREB 蛋白相对表达量均上升 ($P < 0.01$), 见表 5、图 2。

表 5 3 组大鼠海马组织 cAMP/CREB 信号通路相关蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.5 Comparison of relative expression levels of cAMP/CREB signaling pathway related proteins in hippocampal tissue of three groups of rats

| 组 别 | n | cAMP | CREB |
|----------------|----|------------------------|------------------------|
| 对照组 | 10 | 1.00±0.01 | 1.00±0.01 |
| 丙泊酚组 | 10 | 0.28±0.03 ^a | 0.42±0.05 ^a |
| 8-Br-cAMP+丙泊酚组 | 10 | 0.59±0.06 ^b | 0.70±0.08 ^b |
| F 值 | | 21.315 | 11.767 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 |

注:与对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与丙泊酚组比较, ^b $P < 0.01$ 。

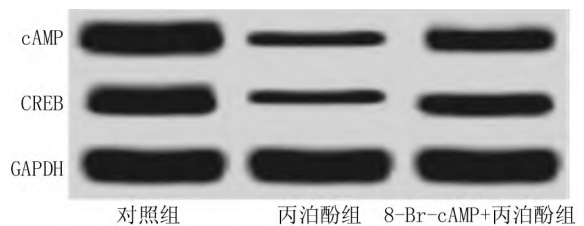


图 2 3 组大鼠海马组织 cAMP/CREB 信号通路相关蛋白 WB 图

Fig.2 WB diagram of cAMP/CREB signaling pathway related proteins in the hippocampus of three groups of rats

3 讨论

丙泊酚是在临床各科手术麻醉中广泛应用的新型静脉麻醉药,但有学者认为,丙泊酚可能造成长时期行为改变,记忆、学习功能异常等^[8-9]。本研究通过尾静脉注射丙泊酚模拟临床丙泊酚麻醉过程,发现丙泊酚麻醉可延长逃避潜伏期及中央格停留时间,减少穿越

平台、理毛、跨格、站立次数,其结果与既往研究中丙泊酚诱导大鼠认知功能损伤结果相符^[10]。

本研究结果显示,8-Br-cAMP+丙泊酚组逃避潜伏期时间短于丙泊酚组,穿越平台次数多于丙泊酚组,中央格停留时间短于丙泊酚组,理毛、跨格、站立次数多于丙泊酚组。水迷宫实验基本原理是利用鼠类本能寻找水中休息场所、先天游泳能力,判断其记忆、学习能力,近年来逐渐应用于大鼠认知功能的评估中^[11-13]。旷场分析实验的原理是基于动物活动具有畏惧、趋避空旷场地、探索新环境,可反映出动物面对新环境时的情绪变化、习惯、探究行为,其中理毛、跨格、站立可对动物自身兴奋性、新环境满意程度进行反映,理毛、跨格、站立次数随兴奋性、满意度的提升而增加;中央格停留时间可反映动物认知空间的能力,正常情况下动物可避开空旷环境活动,因此可迅速离开中央格,若其新环境认知能力较差或存在认知功能障碍则可延长其中央格停留时间^[14-16]。上述结果均提示激活 cAMP/CREB 信号通路可改善丙泊酚麻醉造成的大鼠兴奋性、环境适应力下降,提升认知、记忆能力。

有关学者研究发现^[17-19],激活 cAMP/CREB 信号通路可控制阿尔茨海默症造成的认知障碍,且可改善衰老大鼠模型认知能力,其机制可能与清除氧自由基有关。本研究重点在于进一步明确 cAMP/CREB 信号通路对丙泊酚麻醉致认知功能损伤及记忆功能的影响,结果显示,与对照组比较,丙泊酚组 MDA 水平上升,SOD 水平下降,但 8-Br-cAMP+丙泊酚组 MDA 水平低于丙泊酚组,SOD 水平高于丙泊酚组,此外本研究 HE 染色结果显示丙泊酚组大鼠海马区细胞数量缺失明显且分布散乱,坏死细胞较多,8-Br-cAMP+丙泊酚组大鼠海马区细胞坏死较少,且分布均匀。提示丙泊酚可造成海马组织内氧化应激水平上调,进而引发认知功能损伤及记忆功能下降,而激活 cAMP/CREB 信号通路可缓解氧化应激损伤,其结果与既往研究结果基本一致。分析其原因为:海马组织是负责储存信息的大脑边缘系统部分,为记忆、学习的关键部位,当遭受氧化应激损伤时可造成海马神经细胞凋亡,从而影响了认知、记忆能力^[20-22]。麻醉药品可造成小胶质细胞大量活化,促进氧自由基产生,使得 MDA 水平上升,SOD 水平下降,氧化应激反应加剧^[23]。cAMP/CREB 信号通路在中枢神经系统中具有重要作用,可参与人类学习、记忆密切相关的神经细胞存活、分化,且可调节氧化应激反应^[24]。以上结果均提示 cAMP/CREB 信号通路可能通过调控氧化应激反应影响丙泊酚麻醉大鼠的认知功能、记忆功能。

综上所述,丙泊酚麻醉后大鼠伴随逃避潜伏期时间、中央格停留时间延长,穿越平台次数、理毛次数、跨格次数、站立次数下降等表现,经 cAMP/CREB 信号通路激动剂 8-溴-环腺苷酸干预后可改善上述情况,其机制可能与调节海马组织氧化应激反应有关。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

吴帮林:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;张伟:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;朱荣誉:提出研究思路,分析试验数据;吴述轩:课题设计,论文审核;朱贤林:进行统计学分析,论文审核

参考文献

- [1] Xia C, Zhao Z, Yu L, et al. The role of the central histaminergic system in emergence from propofol anesthesia in rats model [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10 (6): 6067-6078. DOI: 10.21037/apm-20-2594.
- [2] Kiefer D, Müller-Wirtz LM, Maurer F, et al. Intravenous propofol, ketamine (ketofol) and rocuronium after sevoflurane induction provides long lasting anesthesia in ventilated rats [J]. *Exp Anim*, 2022, 71 (2): 231-239. DOI: 10.1538/expanim.21-0147.
- [3] 李扬, 李伟光, 冯泽国, 等. 手术创伤及多次丙泊酚麻醉对发育期大鼠神经发育和认知功能的影响 [J]. *浙江大学学报: 医学版*, 2021, 50(3): 290-297. DOI: 10.3724/zdxbyxb-2021-0004.
- [4] 陈敬君, 马贤聪, 杨泉, 等. 芍药苷调控环磷酸腺苷/蛋白激酶 A/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白通路对脑卒中大鼠的影响 [J]. *安徽医药*, 2022, 26(6): 1073-1078. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.06.003.
- Chen JJ, Ma XC, Yang Q, et al. The effect of paeoniflorin on stroke rats by regulating cAMP/PKA/CREB pathway [J]. *Anhui Medical and Pharmaceutical Journal*, 2022, 26(6): 1073-1078. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.06.003.
- [5] 张付民, 刘俊, 柴胡疏肝散调节大鼠额叶环磷酸腺苷/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白/脑源性神经营养因子信号通路发挥抗抑郁作用研究 [J]. *安徽医药*, 2020, 24(4): 646-650. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.04.003.
- Zhang FM, Liu J, Chaihu Shugan San exerts antidepressant effect by regulating the cAMP/CREB/BDNF signaling pathway in the prefrontal cortex of rats with chronic unpredictable mild stress [J]. *Anhui Medical and Pharmaceutical Journal*, 2020, 24(4): 646-650. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.04.003.
- [6] 谢光璟, 黄攀攀, 王平. 基于 cAMP/CREB 信号通路探讨天王补心丹对复合失眠模型大鼠学习记忆水平及神经因子的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(9): 1991-1994. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2019.09.060.
- Xie GJ, Huang PP, Wang P. Exploring the effect of Tianwang Buxin Dan on learning and memory levels and neurofactors in compound insomnia model rats based on cAMP/CREB signal pathway [J]. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2019, 46(9): 1991-1994. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2019.09.060.
- [7] 刘宇芳, 华君, 廖兴志. 丙泊酚不同麻醉时间对老年大鼠海马 CA1 区神经元损伤的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38

- (7):674-678.DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.07.014.
- Liu YF, Hua J, Liao XZ. Effects of propofol anesthesia time on neuron damage in hippocampal CA1 area of aged rats [J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2022, 38 (7): 674-678. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.07.014.
- [8] Xu ZL, Chen G, Liu X, et al. Effects of ginsenosides on memory impairment in propofol-anesthetized rats [J]. Bioengineered, 2022, 13 (1): 617-623. DOI: 10.1080/21655979.2021.2012407.
- [9] Zhang Y, Gui H, Duan Z, et al. Dopamine D1 receptor in the nucleus accumbens modulates the emergence from propofol anesthesia in rat [J]. Neurochem Res, 2021, 46 (6): 1435-1446. DOI: 10.1007/s11064-021-03284-3.
- [10] Kong X, Bai Q, Liu F, et al. Effects of general anesthesia with combined propofol and sevoflurane on descendant neurobehavioral, learning and memory functions in SD rats in their third trimester of pregnancy [J]. Minerva Med, 2021, 112 (4): 530-531. DOI: 10.23736/S0026-4806.19.06250-5.
- [11] 梅静, 张雯. 丙泊酚通过组蛋白脱乙酰酶 2/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白/N-甲基-D-天冬氨酸-2B 受体信号通路对子代大鼠学习和记忆功能的影响 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2021, 13 (11): 61-66. DOI: 10.12037/YXQY.2021.11-03.
- Mei J, Zhang W. Effects of propofol on learning and memory of offspring mice through histone deacetylase 2/cAMP response element binding protein/N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunits signaling pathway [J]. Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science: Electronic Version, 2021, 13 (11): 61-66. DOI: 10.12037/YXQY.2021.11-03.
- [12] 张琦, 李亚南, 尹春平, 等. 活性氧介导的线粒体途径细胞凋亡在多次七氟烷麻醉诱发新生大鼠远期认知功能障碍中的作用 [J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41 (10): 1212-1217. DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20210617.01014.
- Zhang Q, Li YN, Yin CP, et al. Role of reactive oxygen species-mediated mitochondrial pathway of apoptosis in long-term cognitive impairment induced by multiple exposures to sevoflurane in neonatal rats [J]. Chinese Journal of Anesthesiology, 2021, 41 (10): 1212-1217. DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20210617.01014.
- [13] 周园, 陈琦. 全身麻醉对大鼠学习记忆能力及脑额叶、海马和杏仁核半胱氨酸蛋白酶-3 基因表达的影响 [J]. 陕西医学杂志, 2021, 50 (2): 139-142. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2021.02.003.
- [14] 张斌宇, 贾丽洁, 徐子锋. 七氟醚对新生大鼠额叶皮层和海马组织 NR1、NR2A、NR2B 表达及行为学的影响 [J]. 山东医药, 2020, 60 (11): 21-24. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.11.005.
- Zhang YY, Jia LJ, Xu ZF. Effects of sevoflurane anesthesia on expression of NR1, NR2A, and NR2B in prefrontal cortex and hippocampus and behavior changes of neonatal rats [J]. Shandong Medical Journal, 2020, 60 (11): 21-24. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.11.005.
- [15] 蔡欣竹, 毛安琼, 李正芬, 等. 右美托咪定对体外循环后围术期神经认知障碍老龄大鼠海马 HPA 轴和 BDNF-ERK-CREB 信号通路的影响 [J]. 实用药物与临床, 2021, 24 (2): 104-110. DOI: 10.14053/j.cnki.pper.202102002.
- Qi XZ, Mao AQ, Li ZF, et al. Effects of dexmedetomidine on hippocampal HPA axis and BDNF-ERK-CREB signaling pathway in elderly rats with perioperative neurocognitive impairment after extracorporeal circulation [J]. Practical Pharmacy and Clinical Remedies, 2021, 24 (2): 104-110. DOI: 10.14053/j.cnki.pper.202102002.
- [16] 丛海涛, 丁进峰, 何海娟, 等. 右美托咪定对创伤后应激障碍大鼠核因子 κ B 抑制蛋白激酶/核因子 κ B 抑制蛋白 α /核因子 κ B 通路及认知功能障碍的影响 [J]. 解剖学报, 2022, 53 (3): 295-301. DOI: 10.16098/j.issn.0529-1356.2022.03.004.
- [17] 杨世宝, 马金玉. 盐酸纳美芬对七氟烷麻醉新生大鼠 MAPK/ERK/CREB 通路及海马神经元凋亡的影响 [J]. 中国药师, 2021, 24 (9): 1652-1657. DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2021.09.012.
- [18] 吴帮林, 朱荣誉, 吴述轩, 等. 丙泊酚调控 cAMP/PKA-CREB-BDNF 通路对大鼠神经元凋亡、坐骨神经阻滞效果的影响 [J]. 河北医药, 2023, 45 (10): 1445-1449. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.10.001.
- [19] 王继凤, 刘晓冉, 隋欣, 等. 基于 cAMP/PKA/CREB 信号通路独参汤对衰老模型大鼠认知功能障碍的影响 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2021, 47 (4): 865-873. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20210407.
- Wang JF, Liu XR, Sui X, et al. Effect of Dushen Tang on cognitive dysfunction of aging model rats based on cAMP/PKA/CREB signal pathway [J]. Journal of Jilin University: Medicine Edition, 2021, 47 (4): 865-873. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20210407.
- [20] 尹彩星, 龚清安, 司小萌. 不同浓度七氟醚对急性心肌梗死再灌注老龄大鼠血清、心脏 5-HT、白细胞介素和海马组织 SOD、MDA 的影响 [J]. 药物评价研究, 2020, 43 (4): 700-705. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.04.020.
- [21] 秦智刚, 徐尤年, 李锐. 米诺环素预处理对老龄大鼠七氟醚麻醉致认知功能障碍及海马神经元凋亡的影响 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24 (8): 797-801. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2022.08.004.
- [22] 朱明, 王玉蓉, 朱联周. 异氟烷麻醉大鼠认知障碍的分子机制及其与 GSK-3 β / β -catenin 信号通路的关系 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18 (20): 2173-2176. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2019.20.013.
- [23] 吴仲, 李曦, 韩徐, 等. 丙泊酚抑制 ERK12 和 NF- κ B p65 的活化缓解脑缺血再灌注大鼠神经功能损伤及氧化应激 [J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55 (9): 1356-1361. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.09.008.
- [24] 柴金秀, 徐冰, 张禹, 等. 基于 cAMP/PKA/CREB 信号通路探讨醒脑益髓汤对血管性痴呆大鼠海马神经元的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32 (5): 603-608. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2023.05.004.

(收稿日期: 2023-08-23)