

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.29.004

异氟醚吸入麻醉对大鼠海马脑源性神经营养因子与 Bcl-2 表达的影响*

张亦南^{1,2},朱宇航^{1,2},张超^{1,2},刘德行^{1,2},朱昭琼^{1,2}

(1. 遵义医学院附属医院麻醉科,贵州遵义 563000;2. 贵州省麻醉与器官保护基础研究重点实验室,贵州遵义 563000)

[摘要] **目的** 观察异氟醚(ISO)吸入麻醉对大鼠海马脑源性神经营养因子(BDNF)及 B 细胞淋巴瘤/白血病-2(Bcl-2)分子表达的影响。**方法** 将 54 只 SD 大鼠分为对照组($n=6$)、氧气(O_2)组($n=24$)和 ISO 组($n=24$),对照组直接处死留取标本, O_2 组给予吸入 40% O_2 和空气混合气体 1 h,ISO 组以 3% ISO 诱导麻醉并以 1.8% ISO 维持 1 h。分别于麻醉前、诱导后、麻醉后 30 min、麻醉后 60 min、苏醒即刻观察大鼠呼吸频率及经皮血氧饱和度(SpO_2)。 O_2 组和 ISO 组分别于处理后 6、12、24、72 h 处死大鼠取海马,采用半定量反转录 PCR(RT-PCR)检测海马 BDNF mRNA、Bcl-2 mRNA 的表达。**结果** 大鼠呼吸频率在诱导后及麻醉后 30、60 min 较麻醉前均有不同程度降低($P<0.05$); SpO_2 在诱导后、麻醉后 30、60 min 及苏醒即刻与麻醉前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。ISO 组大鼠海马 BDNF mRNA 表达水平与 O_2 组比较在麻醉后 12、24 h 降低($P<0.05$);麻醉后 ISO 组大鼠海马 BDNF mRNA 表达水平随时间呈下降趋势,在 12、24 h 明显低于对照组($P<0.05$)。ISO 组大鼠海马 Bcl-2 mRNA 表达水平在所有时间点均低于对照组与 O_2 组($P<0.05$)。**结论** ISO 麻醉可对大鼠海马 BDNF 及 Bcl-2 的表达产生抑制作用。

[关键词] 异氟醚;海马;脑源性神经营养因子;Bcl-2**[中图分类号]** R614.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)29-4044-03

Effects of isoflurane inhalation anesthesia on the expressions of BDNF and Bcl-2 in rat hippocampus*

Zhang Yanan^{1,2}, Zhu Yuhang^{1,2}, Zhang Chao^{1,2}, Liu Dexing^{1,2}, Zhu Zhaoqiong^{1,2}

(1. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China; 2. Guizhou Key Laboratory of Basic Research for Anesthesia and Organ Protection, Zunyi, Guizhou 563000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effects of isoflurane (ISO) inhale anesthesia on the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and Bcl-2 of hippocampal in rats. **Methods** A total of 54 SD rats were divided into 3 groups: control group ($n=6$), O_2 group ($n=24$) and ISO group ($n=24$). All rats were given 1 week to adapt the environment. Then, rats in the control group were directly sacrificed to collect hippocampi specimens; rats in the O_2 group inhaled mixed gas containing 40% O_2 and air for 1 hour; rats in the ISO group anesthetized with 3% ISO and maintained for 1 h with 1.8% ISO after righting reflex disappeared, inhaling 40% O_2 in the whole process of anesthesia. Respiratory rate and percutaneous oxygen saturation (SpO_2) of the rats were observed before anesthesia, after induction, 30 min after anesthesia, 60 min after anesthesia and at the moment of analepsia, respectively. Rats in the O_2 group and ISO group were sacrificed to extract hippocampi specimens at 6, 12, 24 and 72 h after treatment, respectively. The BDNF and Bcl-2 mRNA expression levels in hippocampus of rats were detected using the semi-quantitative reverse transcription PCR (RT-PCR). **Results** Compared to that before anesthesia, the respiratory rates after induction, 30 min after anesthesia and 60 min after anesthesia were decreased ($P<0.05$), while no apparent changes was found in the SpO_2 ($P>0.05$). Compared to the O_2 group, the relative expressions of BDNF mRNA in hippocampi of rats in the ISO group were obviously decreased at 12 and 24 h after the treatment ($P<0.05$). After anesthesia, the relative expression of BDNF mRNA in rat hippocampus in the ISO group was decreased as time goes on, and the expression levels at 12 and 24 h after the treatment were lower than those in the control group ($P<0.05$). Compared to the O_2 group and control group, the relative expression levels of Bcl-2 mRNA in hippocampi of the rats in the ISO group were lower at all time points for detection ($P<0.05$). **Conclusion** ISO can generate transient inhibition effect on expressions of BDNF and Bcl-2 in hippocampus of rat.

[Key words] isoflurane; hippocampus; brain-derived neurotrophic factor; Bcl-2

异氟醚(isoflurane, ISO)是临床常用的吸入麻醉药之一,其作用于中枢神经系统导致意识障碍、遗忘等确切麻醉效应。但 ISO 对学习记忆功能是否有影响,以及有怎样的影响目前仍无法定论。本研究以吸入 ISO 的大鼠模型为研究对象,从麻醉后海马内与认知功能密切相关的脑源性神经营养因子(BDNF)及 B 细胞淋巴瘤/白血病-2(B-cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)分子水平入手,探讨 ISO 对学习记忆的影响,分析

其影响是否与海马内的重要蛋白有着直接或间接的联系,为全身麻醉后认知功能障碍的研究提供基础实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验大鼠与分组 清洁级 SD 大鼠 54 只,体质量(360±25)g,分为对照组($n=6$)、氧气(O_2)组($n=24$)和 ISO 组($n=24$)。根据取材时间不同(6、12、24、72 h)再将 O_2 组和 ISO 组各分为 4 个亚组,每组 6 只大鼠。

表 1 大鼠麻醉前后 SpO₂ 及呼吸频率比较 (n=6, $\bar{x} \pm s$)

观察指标	麻醉前	诱导后	麻醉后 30 min	麻醉后 60 min	苏醒即刻
呼吸频率(次/分钟)	102.2±7.8	72.7±7.9*	88.9±6.2*	80.8±3.6*	105.2±5.4
SpO ₂ (%)	96.6±1.1	97.5±1.3	97.2±1.1	96.5±1.3	97.8±1.4

*: P<0.05, 与麻醉前比较

1.2 方法

1.2.1 构建大鼠模型 自制吸入麻醉箱主要由麻醉机、麻醉箱、气体检测仪 3 个部分组成,将麻醉箱连接于麻醉呼吸机螺纹管回路中,麻醉呼吸机工作状态为手控模式,调节排气阀接近最小压力,调节麻醉机 ISO 挥发罐输出浓度为 3% 行麻醉诱导,麻醉机输出 O₂ 总流量为 2 L/min,接气体监测仪监测麻醉箱中 O₂、二氧化碳(CO₂)、ISO 等气体的浓度,待大鼠翻正反射消失后调节 ISO 挥发罐至所需要的维持浓度,在此过程中,应用气体浓度检测仪对箱内浓度进行检测,保证箱内浓度的稳定性和准确性。3 组大鼠均在实验前进行环境适应 1 周,将实验大鼠每日放入自制的大鼠吸入麻醉箱内 15 min,不进行任何处理,以减少活动环境变化对实验大鼠的影响。1 周后,对照组直接处死留取标本;O₂ 组均给予吸入 40% O₂ 和空气混合气体 1 h;ISO 组均应用 3% ISO 诱导,待翻正反射消失后再吸入 1.8% ISO,维持 1 h,麻醉过程中吸入 40% O₂,分别于麻醉前、诱导后、麻醉后 30 min、麻醉后 60 min、苏醒即刻观察大鼠呼吸频率及经皮血氧饱和度(SpO₂)。ISO 组和 O₂ 组分别于 6、12、24、72 h 后处死大鼠取标本(各 6 只)。

1.2.2 观察指标与检测方法

1.2.2.1 大鼠基础数据和麻醉中的生命体征 整个实验过程始终保持环境温度在 28~30 ℃,湿度 50%~80%。麻醉过程中观察所有实验大鼠肢端部位、尾部和鼻唇颜色,确定是否出现发绀等缺氧现象;为避免实验结果受麻醉缺氧等干扰因素影响,分别于麻醉前、诱导后、麻醉 30 min、60 min 及苏醒即刻抽取 6 只大鼠检测并记录其 SpO₂ 和呼吸频率。

1.2.2.2 主要观察指标的检测 1 周适应环境后,将 O₂ 组(n=24)、ISO 组(n=24)按上述方法在麻醉箱内吸 O₂ 或 ISO 麻醉,分别于自然清醒 6、12、24、72 h 后经腹腔注射 1% 戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉后断头取脑,于冰上快速剥离脑组织,取海马组织称质量后,按 50~100 mg 组织加入 1 mL Trizol 溶液,置入 1.5 mL EP 管,半定量反转录 PCR(RT-PCR)法检测大鼠海马中 BDNF 及 Bcl-2 mRNA 的表达。对照组直接处死(方法和取材同 O₂ 组和 ISO 组)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内不同时间点比较采用方差分析,有差异者进一步采用 SNK 法进行两两比较,组间比较采用两独立样本 t 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠麻醉前后生命特征 所有实验大鼠在麻醉诱导及维持过程中均无明显发绀、缺氧表现,无大鼠死亡。大鼠 SpO₂ 测量结果显示:诱导后、麻醉后 30、60 min 与麻醉前比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。大鼠呼吸频率监测结果显示:诱导后、麻醉后 30、60 min 及苏醒即刻与麻醉前比较均有不同程度的降低,差异均有统计学意义(P<0.05),见表 1。

2.2 大鼠海马 BDNF mRNA 表达水平比较 ISO 组大鼠 BDNF mRNA 表达水平在 12、24 h 均低于 O₂ 组,差异均有统计学意义(P<0.05),见表 2。ISO 组大鼠 BDNF mRNA 表达水平在 12、24 h 均低于对照组(110.27±8.99),差异均有统计

学意义(P<0.05)。ISO 组大鼠海马 BDNF mRNA 表达水平随时间的变化趋势见图 1。

表 2 不同时间点 ISO 组与 O₂ 组大鼠海马 BDNF mRNA 表达水平比较 (n=6, $\bar{x} \pm s$)

组别	6 h	12 h	24 h	72 h
ISO 组	95.91±20.46	47.68±11.42*	42.38±10.66*	82.86±8.03
O ₂ 组	111.83±11.48	99.55±11.28	89.81±13.05	97.23±14.69

*: P<0.05, 与 O₂ 组比较

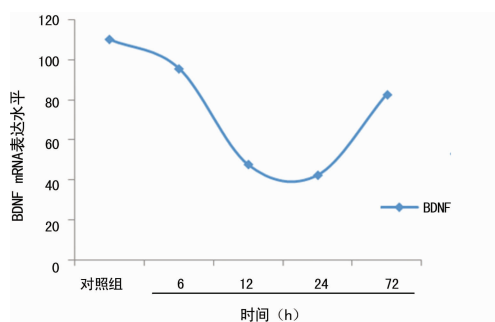


图 1 ISO 组大鼠海马 BDNF mRNA 表达水平变化趋势

2.3 大鼠海马 Bcl-2 mRNA 表达水平比较 与 O₂ 组比较,ISO 组大鼠 Bcl-2 mRNA 表达水平在 6、12、24、72 h 分别有不同程度的下降,差异均有统计学意义(P<0.05),见表 3。大鼠 Bcl-2 mRNA 表达水平在 6、12、24、72 h 均低于对照组(118.62±9.31),差异有统计学意义(P<0.05)。ISO 组大鼠海马 Bcl-2 mRNA 表达水平随时间的变化趋势见图 2。

表 3 不同时间点 ISO 组与 O₂ 组大鼠海马 Bcl-2 mRNA 表达水平比较 (n=6, $\bar{x} \pm s$)

组别	6 h	12 h	24 h	72 h
ISO 组	50.55±8.74*	30.80±9.57*	18.05±2.14*	74.49±11.03*
O ₂ 组	130.71±17.97	122.40±16.06	104.24±13.07	100.18±11.34

*: P<0.05, 与 O₂ 组比较

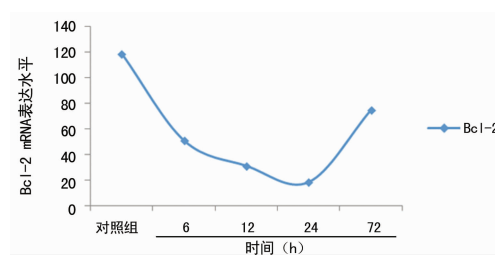


图 2 ISO 组大鼠海马 Bcl-2 mRNA 表达水平变化趋势

3 讨论

本研究以 ISO 麻醉大鼠模型为实验对象。由于按标准夹尾法测定的大鼠 ISO 最低肺泡有效浓度(MAC)约为 1.8%^[1],因此本实验选取 ISO 维持浓度为 1.8%,并在整个麻醉过程中监测麻醉大鼠的生命体征、SpO₂ 和呼吸频率。结果发现,麻醉诱导后及麻醉维持阶段,大鼠呼吸频率较麻醉前及麻醉苏醒时

有明显降低,但整个麻醉过程中均吸入 O₂ 和 ISO 混合气体,充分供氧后整个过程中 SpO₂ 并无大幅度改变,确保实验大鼠 ISO 麻醉的安全性,同时对实验的质量控制提供保障。

BDNF 是海马新突触发生、改建及传递效能等功能的重要调节因子,在突触可塑性的变化中发挥重要作用^[2-3];而 bcl-2 是重要的抗凋亡基因,它可稳定线粒体,阻断内质网释放钙离子(Ca²⁺),调节线粒体信号分子的转导,最终中断 DNA 凋亡,保护细胞^[4]。前者对于促进神经元再生、分化成熟,以及突触传递和可塑性起重要调控作用,后者则是抗神经细胞凋亡的主要参与因子。同时有研究提出,二者联系密切,Bcl-2 家族的调节可能是 BDNF 抵抗神经元凋亡的机制之一^[5]。

由此,本研究以吸入 ISO 全身麻醉大鼠为研究对象,提取吸入 ISO 后不同时间点大鼠海马组织,检测 BDNF mRNA、Bcl-2 mRNA 水平,结果显示:相同时间点 ISO 组与 O₂ 组大鼠比较,BDNF mRNA、Bcl-2 mRNA 表达水平均有不同程度的降低,其中 BDNF mRNA 表达水平在麻醉后 12、24 h 下降明显,Bcl-2 mRNA 表达水平在麻醉后 6、12、24、72 h 均下降明显。本研究中设定 O₂ 组以避免 O₂ 对神经细胞的影响,因此 O₂ 浓度与 ISO 组麻醉过程中的吸氧浓度相同,均为 40%,使两组条件位于同一水平,增加比较的可靠性。此外,为了研究随时间推移海马内神经因子的改变,设定对照组并进行比较,结果显示:BDNF mRNA 和 Bcl-2 mRNA 表达水平均于麻醉后 6 h 开始下降,72 h 开始恢复,不同的是前者于麻醉后 12、24 h 下降明显,而后者在麻醉后 6、12、24、72 h 与对照组比较均明显降低。根据上述研究结果推测,吸入 ISO 全身麻醉可能引起海马内神经突触发生一过性改变,同时引发神经细胞的凋亡,这与 Dalla Massara 等^[6]的研究结果相似,认为 ISO 麻醉会导致 BDNF 和表观遗传组蛋白的改变。

影响 BDNF 及 Bcl-2 水平变化的因素有多种。有研究表明,增加体内谷氨酸的成份,可进一步促使组织纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, t-PA)从神经元细胞突触前囊泡释放,使 BDNF 前体(proBDNF)裂解为成熟的 BDNF^[7];上游刺激因子 2 及甲基化 CpG 结合蛋白等多种转录因子也将对 BDNF 的转录调控发挥重要功能^[8];BDNF 还可能作为一种自分泌激活物,进一步加强自身的活化^[9];同时,当神经细胞因外界因素受到一定损伤时,机体调动内源性保护机制,通过激活 Janus 蛋白酪氨酸激酶 2(JAK2)通路,抑制半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)而增加 Bcl-2 的表达。以上因素均可影响 BDNF 及 Bcl-2 在机体中的表达,但其是否在吸入 ISO 后对 BDNF 及 Bcl-2 的恢复起作用,还需进一步研究。

目前研究认为,ISO 对大脑的抑制作用主要是抑制突触前谷氨酸释放、增强谷氨酸再摄取,以及抑制由 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)介导的兴奋性突触后电位^[10-11]。其中,NMDAR 为神经元突触传递的长时程增强(long-term potentiation, LTP)的重要离子型通道受体,而 LTP 则是目前公认的学习、记忆的神经基础之一,是研究学习与记忆的理想模式,它的激活可进一步激活 cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP responsive element binding protein, CREB)信号传导通路,调节 BDNF 转录,直接影响海马突触的塑形及功能,而 BDNF 也能诱导 CREB 的磷酸化,进一步加强 CREB 传导功能,形成正反馈循环通路^[12]。此环路可增加 Bcl-2 的合成,进一步影响突触可塑性和神经元的生存^[13]。越来越多的研究证实,脑内 BDNF 与 Bcl-2 水平的关系密切^[14]。本研究显示,在吸入 ISO 72 h 内 BDNF 和 Bcl-2 发生一过性改变,可能进一步抑制

CREB 传导通路,最终导致 LTP 的一过性抑制,进而对大脑的学习记忆功能产生抑制作用。这与 Jevtovic-Todorovic 等^[15]的研究相似,认为新生期大鼠在进行 ISO 麻醉后,可出现大脑神经元细胞的凋亡并诱导 LTP 的抑制。此外,Gentry 等^[16]认为,在新生儿接受 ISO 麻醉后,其认知功能和行为学的改变将持续至成年。

本研究也存在一定不足,笔者将进一步研究与认知功能相关的其他突触抑制蛋白,同时选用其他定性、定量的实验手段,更深入地分析 ISO 全身麻醉对海马及认知功能的影响。

参考文献

- [1] 朱长庚. 神经解剖学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002: 202-204.
- [2] Rothman SM, Mattson MP. Activity-dependent, stress-responsive BDNF signaling and the quest for optimal brain health and resilience throughout the lifespan[J]. Neuroscience, 2013, 239: 228-240.
- [3] Gray JD, Milner TA, McEwen BS. Dynamic plasticity: the role of glucocorticoids, brain-derived neurotrophic factor and other trophic factors[J]. Neuroscience, 2013, 239: 214-227.
- [4] Cousin F, Baldassini S, Bourchany D, et al. Expression of the pro-apoptotic caspase 3/CPP32 in cutaneous basal and squamous cell carcinomas[J]. J Cutan Pathol, 2000, 27(5): 235-241.
- [5] Almeida RD, Manadas BJ, Melo CV, et al. Neuroprotection by BDNF against glutamate-induced apoptotic cell death is mediated by ERK and PI3-kinase pathways[J]. Cell Death Differ, 2005, 12(10): 1329-1343.
- [6] Dalla Massara L, Osuru HP, Oklopic AA, et al. General anesthesia causes epigenetic histone modulation of c-Fos and brain-derived neurotrophic factor, target genes important for neuronal development in the immature rat hippocampus[J]. Anesthesiology, 2016, 124(6): 1311-1327.
- [7] Lee R, Kermani P, Teng KK, et al. Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins[J]. Science, 2001, 294(5548): 1945-1948.
- [8] Adachi N, Numakawa T, Richards M, et al. New insight in expression, transport and secretion of brain-derived neurotrophic factor: implications in brain-related diseases[J]. World J Biol Chem, 2014, 5(4): 409-428.
- [9] de Kloet ER, Fitzsimons CP, Datson NA, et al. Glucocorticoid signaling and stress-related limbic susceptibility pathway: about receptors, transcription machinery and microRNA[J]. Brain Res, 2009, 1293: 129-141.
- [10] 韩太真. 突触可塑性与时程增强现象的研究进展[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2005, 26(4): 305-308, 315.
- [11] Simon W, Hapfelmeier G, Kochs E, et al. Isoflurane blocks synaptic plasticity in the mouse hippocampus[J]. Anesthesiology, 2001, 94(6): 1058-1065.
- [12] Shaywitz AJ, Greenberg ME. CREB: a stimulus-induced transcription factor activated by adverse array of extracellular signals[J]. Annu Rev Biochem, 1999, 68: 821-826.

膜癌细胞的增殖及生长与胰岛素刺激下 Notch 信号通路进一步激活有关。Sparling 等^[14]研究证实,在胰岛素培养子宫内膜癌细胞株中存在 Notch 过表达的现象,Notch 过表达可诱导细胞周期阻滞并促进细胞增殖及生长,支持了本研究结果。

细胞凋亡是生物体内普遍存在的现象,具有重要的生物学意义。Caspase-3、Caspase-8 是细胞凋亡的重要执行者及主要效应因子,在凋亡执行阶段主要负责对部分或全部关键性蛋白进行酶切,使之灭活。活化的 Caspase-3、Caspase-8 可特异性切割 DNA,并参与 DNA 损伤修复及 DNA 灭活过程,从而激活核酸及促使染色体凝固,进而诱导细胞凋亡^[15]。本研究经 Western blot 检测显示,胰岛素组各时间点 Caspase-3、Caspase-8 蛋白表达水平低于对照组同一时间点,其中以 48 h 刺激作用最为显著,在培养 48 h 后胰岛素组 Caspase-3、Caspase-8 蛋白表达水平最低,直至培养 72 h 仍维持较低的表达水平,MW167 以浓度及时间依赖的方式促进 Ishikawa 3-H-12 细胞 Caspase-3、Caspase-8 蛋白表达,表明胰岛素可抑制 Ishikawa 3-H-12 细胞凋亡,其可能的作用机制为胰岛素可激活 Notch 信号通路,抑制相关凋亡蛋白表达,从而抑制细胞凋亡,而 MW167 可抑制胰岛素诱导的 Notch 信号传导,进而促进凋亡蛋白表达,诱导子宫内膜癌细胞凋亡。

参考文献

- [1] 黄佳敏,张艳,吕时铭,等.血清胰岛素和 IGFBP3 水平与子宫内膜癌相关性研究[J].浙江预防医学,2016,28(4):358-361.
- [2] 刘婷婷,张淑香,高维萍,等.血清瘦素和胰岛素生长因子 II 与子宫内膜癌的相关性研究[J/CD].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2013,9(5):650-652.
- [3] 张丽霞,季士顺,季爱美,等.胰岛素抵抗与子宫内膜癌的相关性研究[J].中国妇幼保健,2015,30(18):3040-3042.
- [4] 张自辉,叶红.胰岛素样生长因子 1 及其受体与子宫内膜癌的关系研究进展[J].海南医学,2014,4(19):2872-2874.
- [5] 杨媛,王建六,魏丽惠,等. Notch 信号通路与子宫内膜癌关系的研究进展[J].中华妇产科杂志,2015,50(5):391-393.

- [6] Wang C,Jeong K,Jiang H,et al. YAP/TAZ regulates the insulin signaling via IRS1/2 in endometrial cancer[J]. Am J Cancer Res,2016,6(5):996-1010.
- [7] Zhao X,Zhu D,Lu C,et al. MicroRNA-126 inhibits the migration and invasion of endometrial cancer cells by targeting insulin receptor substrate 1[J]. Oncol Lett,2016,11(2):1207-1212.
- [8] 孙恒子,姜洁.子宫内膜癌患者孕激素抵抗机制的研究[J].现代妇产科进展,2014,4(12):1010-1012.
- [9] 郭静,杨冬梓.胰岛素抵抗与子宫内膜癌关系的研究进展[J].中华妇产科杂志,2015,50(1):73-75.
- [10] Gao Y,Liu T,Huang Y,et al. MicroRNA-134 suppresses endometrial cancer stem cells by targeting POGLUT1 and Notch pathway proteins[J]. FEBS Lett,2015,589(2):207-214.
- [11] Qiu M,Bao W,Wang J,et al. FOXA1 promotes tumor cell proliferation through AR involving the Notch pathway in endometrial cancer[J]. BMC Cancer,2014,11(4):85-90.
- [12] Tang Z,Wei J,Yu Y,et al. γ -Secretase inhibitor reverts the Notch signaling attenuation of osteogenic differentiation in aged bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Cell Biol Int,2016,40(4):439-447.
- [13] Mi L,Chen Y,Zheng X,et al. MicroRNA-139-5p suppresses 3T3-L1 preadipocyte differentiation through Notch and IRS1/PI3K/Akt insulin signaling pathways[J]. J Cell Biochem,2015,116(7):1195-2204.
- [14] Sparling DP,Yu J,Kim K,et al. Adipocyte-specific blockade of gamma-secretase, but not inhibition of Notch activity, reduces adipose insulin sensitivity[J]. Mol Metab,2015,5(2):113-121.
- [15] 孙炯,杨留才,李仕红,等. Livin 与 caspase-3 在子宫内膜癌组织中的表达水平及相关性研究[J].医学综述,2014,20(9):1708-1710.

(收稿日期:2017-03-20 修回日期:2017-06-18)

(上接第 4046 页)

- [13] Chiou SH,Ku HH,Tsai TH,et al. Moclobemide (MB) up-regulated Bcl-2 expression and induced neural stem cell differentiation into serotonergic neuron via extracellular-regulated kinase pathway[J]. Br J Pharmacol,2006,148(5):587-598.
- [14] Kosten TA,Galloway MP,Duman RS,et al. Repeated unpredictable stress and antidepressants differentially regulate expression of the bcl-2 family of apoptotic genes in rat cortical,hippocampal,and limbic brain structures[J]. Neuropsychopharmacology,2008,33(7):1545-1558.

- [15] Jevtovic-Todorovic V,Hartman RE,Izumi Y,et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits[J]. J Neurosci,2003,23(3):876-882.
- [16] Gentry KR,Steele LM,Sedensky MM. Early developmental exposure to volatile anesthetics causes behavioral defects in caenorhabditis elegans[J]. Anesth Analg,2013,116(1):185-189.

(收稿日期:2017-03-22 修回日期:2017-06-20)