

# 高压氧预处理对异氟醚所致中年小鼠认知障碍的改善作用及海马源性神经营养因子和胶质细胞源性神经营养因子表达水平的影响

薛芬 于欢 周翠红 王化宁 彭正午

710032 西安,空军军医大学西京医院心身科

通信作者:彭正午, Email: pengzhengwu1446@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.08.003

**【摘要】目的** 探讨高压氧预处理对异氟醚(ISO)所致中年小鼠认知障碍的改善作用及海马源性神经营养因子(BDNF)和胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)蛋白表达和mRNA水平的影响。**方法** 将32只8月龄雄性C57BL/6J小鼠按随机数字表随机分为对照组(sham组)、高压氧组(HBO组)、异氟醚组(ISO组)和高压氧预处理+异氟醚组(HBO+ISO组),每组8只。HBO组和ESP+HBO组小鼠置于高压氧舱进行1 h高压氧(2.5个大气压, 100% O<sub>2</sub>)干预,对照组小鼠常压空气干预(模拟除压力和氧浓度以外的其他过程和环境条件)1 h,均连续5 d。在第3天HBO或常压空气干预结束后2 h,各组小鼠进行水迷宫训练,连续3 d。最后1次水迷宫训练后24 h,ISO组和HBO+ISO组小鼠经异氟醚吸入麻醉构建认知障碍模型,其他2组吸入对照气体。24 h后进行水迷宫检测认知功能,并通过蛋白免疫印迹(Western Blot)和实时定量聚合酶链式反应(RT-PCR)检测小鼠海马BDNF和GDNF蛋白表达和mRNA水平的变化。**结果** (1)各处理组水迷宫总运动距离和平均运动速度的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ );ISO组目标象限停留时间百分比为(26.74 ± 10.52)%,显著低于sham组[(48.33 ± 9.18)%,  $P < 0.01$ ],而HBO+ISO组[(39.06 ± 8.39)%]则显著高于ISO组( $P < 0.05$ )。(2)ISO组海马BDNF(0.56 ± 0.09)和GDNF(0.52 ± 0.10)的蛋白相对表达水平均显著低于sham组和HBO+ISO组(均 $P < 0.01$ 或0.05)。(3)ISO组海马BDNF(0.51 ± 0.08)和GDNF(0.25 ± 0.09)的mRNA相对水平也均显著低于sham组和HBO+ISO组(均 $P < 0.01$ )。(4)sham组与HBO组在上述行为和分子水平之间的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。**结论** 高压氧预处理可能通过调节海马的BDNF和GDNF表达水平,改善异氟醚所致认知损伤。

**【关键词】** 高压氧; 异氟醚; 认知障碍; 神经营养因子

**基金项目:** 国家自然科学基金(81904280、81974215)

**Effects of hyperbaric oxygen preconditioning on cognitive behavior and the expression of BDNF and GDNF in the hippocampus of isoflurane-induced cognitive impairment in middle aged mice** Xue Fen, Yu Huan, Zhou Cuihong, Wang Hua'ning, Peng Zhengwu  
Department of Psychiatry, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China  
Corresponding author: Peng Zhengwu, Email: pengzhengwu1446@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of hyperbaric oxygen (HBO) preconditioning on isoflurane (ISO)-induced cognitive impairment in middle-aged mice, and the effects of hyperbaric oxygen (HBO) pretreatment on the protein expression and mRNA levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) in hippocampus. **Methods** A total of 32 male 8-month-old C57BL/6J mice were randomly divided into four groups by random number table with 8 in each group: sham group, HBO group, ISO group and HBO+ISO group. Mice in HBO group and ESPs+HBO group were put into hyperbaric oxygen chamber for 1 h (2.5 atmospheres, 100% O<sub>2</sub>), while those in control group were intervened

by atmospheric pressure (simulating other processes and environmental conditions except pressure and oxygen concentration) for 1 h, which lasted for 5 days. On the third day after HBO or atmospheric air intervention, mice in each group were given water maze training for 3 days. 24 hours after the last water maze training, the cognitive impairment models were established by isoflurane inhalation anesthesia in ISO group and HBO+ISO group, while the other two groups inhaled control gas. After 24 hours, the cognitive function was detected by water maze, and the protein expression and mRNA levels of BDNF and GDNF in hippocampus of mice were detected by Western blot and real-time quantitative polymerase chain reaction (qPCR). **Results** (1) There was no significant difference in the total movement distance and average movement speed in water maze test among each group ( $P > 0.05$ ); the relative time dwell time in target quadrant in the ISO group was  $(26.74 \pm 10.52)\%$ , which was significantly lower than that in the sham group  $(48.33.74 \pm 9.21)\%$  ( $P < 0.01$ ), while that in HBO+ISO group  $(39.06 \pm 8.38)\%$  was significantly higher than that in ISO group ( $P < 0.05$ ). (2) The relative expression levels of BDNF  $(0.56 \pm 0.09)$  and GDNF  $(0.52 \pm 0.10)$  in hippocampus of ISO group were significantly lower than those in sham group and HBO+ISO group ( $P < 0.01$  or  $0.05$ ). (3) The relative mRNA levels of BDNF  $(0.51 \pm 0.08)$  and GDNF  $(0.25 \pm 0.09)$  in hippocampus of ISO group were also significantly lower than those in sham group and HBO+ISO group ( $P < 0.01$ ). (4) There was no significant difference between sham group and HBO group in the above parameters ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Hyperbaric oxygen preconditioning may improve isoflurane induced cognitive impairment by regulating the expression of BDNF and GDNF in hippocampus.

**【Key words】** Hyperbaric oxygen; Isoflurane; Cognitive impairment; Neurotrophic factor

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81904280, 81974215)

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是一类常见的临床综合征,表现为记忆、思维、注意等认知功能的改变。除了年龄因素,研究表明,麻醉持续时间、第2次手术、低教育程度、术后感染和呼吸并发症等因素也是导致POCD的重要原因<sup>[1-2]</sup>。此外,近年来的体外和动物实验研究均表明,挥发性麻醉剂也可能增加POCD发生的风险<sup>[3]</sup>。异氟醚是一种常用的吸入麻醉剂,临床研究显示,新生儿接触异氟醚会破坏海马的学习和记忆等功能<sup>[4]</sup>。基础研究表明,暴露于1.4%~1.7%的异氟醚2 h可以降低大鼠海马的乙酰胆碱水平,并导致学习记忆障碍,而暴露于高浓度异氟醚可诱导海马细胞凋亡,导致成年C57BL/6小鼠空间学习能力受损<sup>[5]</sup>。还有研究证实,异氟醚可诱发与认知功能障碍或学习/记忆障碍相关的神经毒性,而且POCD也是患者使用异氟醚后认知功能下降的常见并发症之一<sup>[6]</sup>。目前尚无一种有效治疗POCD的方法应用于临床,亦有待开发针对异氟醚所致POCD的干预策略。

高压氧能通过激活机体内源性保护机制发挥神经保护作用。高压氧预处理已被证明可预防局灶性和全局性脑缺血以及手术性脑损伤<sup>[7]</sup>,还可以通过调节免疫应答和氧化应激水平减轻老年大鼠的认知损伤,对POCD有预防作用<sup>[8]</sup>。然而,高压氧预处理对异氟醚麻醉诱发认知障碍的作用及其机制尚未完全阐明。因此,本研究选择异氟醚暴露所致中年小鼠认知障碍模型,观察高压氧预处理对该模型小鼠

认知行为及海马源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)和胶质细胞源性神经营养因子(glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF)蛋白表达水平和mRNA水平的影响,为高压氧预处理防治POCD提供实验依据。

## 材料与方法

### 一、材料

1. 实验动物: 8月龄32只雄性C57BL/6J小鼠,按随机数字表随机分为4组,每组8只: 对照组(sham组), 体重 $(24.12 \pm 2.18)\text{g}$ ; 高压氧组(HBO组), 体重 $(24.25 \pm 3.01)\text{g}$ ; 异氟醚组(ISO组), 体重 $(24.13 \pm 2.55)\text{g}$ ; 高压氧预处理+异氟醚组(HBO+ISO组), 体重 $(25.20 \pm 2.25)\text{g}$ 。所有小鼠购自第四军医大学实验动物中心(动物合格证号: SCXK(陕)2019-001)。实验过程遵循神经科学和行为学实验中关于哺乳动物的饲养和使用规定(动物伦理号: KY20193304-3)。

2. 主要试剂: Trizol试剂盒(Takara, 108-95-2, 中国大连); 反转录试剂盒(Takara, RR036A, 中国大连); SYBR Premix Ex Taq (Takara, RR820A, 中国大连); BDNF抗体(ab108319, abcam公司, 英国), GDNF抗体(ab176564, abcam公司, 英国)。

### 二、方法

1. HBO干预: 使用动物高压氧舱(中国烟台冰轮高压氧舱有限公司, 型号NG90-IIC), 在动物进仓前, 先用纯氧充分洗舱10 min, 确保舱内氧浓度保持在98%~100%, 2.5绝对压, 将HBO组和ESPS+HBO组

小鼠放置高压氧舱,每天给予2.5个绝对压100%的氧气处理1 h,连续5 d(以0.2绝对压/min的速度加压,温度保持在23~26℃)。对照组小鼠模拟除压力和氧浓度以外的其他过程和环境条件,每天1 h,连续5 d。使用血氧计监测氧浓度,保持舱内温度在23~26℃<sup>[9]</sup>。

2. POCD模型的建立<sup>[10]</sup>:在最后一次水迷宫训练后24 h,小鼠暴露于1.5倍最低肺泡有效浓度的异氟醚。将小鼠随机置于密闭室内,以4 L/min含有异氟醚的气体冲洗至室内的异氟醚浓度达到1.5倍最低肺泡有效浓度并保持2 h。对照处理为4 L/min的控制气体(O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>)冲洗后,正常通气,将小鼠置于密闭室内2 h。

3. 水迷宫测试<sup>[11]</sup>:采用Morris水迷宫测试分析学习和记忆。仪器由一个白色的水池(高51 cm,直径122 cm)组成,放置在一个独立的房间里。在20~22℃的温度下,将游泳池注满水,深度为40 cm,根据圆周平均分为4个象限。在水池边缘周围确定了4个起始位置,并在1个象限内放置了1个隐藏的逃生平台(直径10 cm)。将释放到水中后60 s内未能找到隐藏平台的小鼠手动放置在平台上。单个实验的长度为60 s,实验之间的间隔为15 s。在获得训练期间,小鼠每天从4个主要开始地点进行4次实验,为期3 d。使用移除平台的探索测试来分析空间记忆。小鼠每隔30 s从新的开始位置释放。试验记录和分析使用自动分析系统(美国Clever system, Top-Scan)。本实验在第3天HBO或常压空气干预结束后2 h,各组小鼠进行水迷宫训练;在异氟醚吸入或对照气体吸入干预结束24 h后进行水迷宫探索测试。

4. Western Blot:将实验动物在相应时间点处死并迅速剥离海马,剪碎后分为两部分,一部分加入组织裂解液,匀浆、离心,制备蛋白样品,另一部分提取RNA。蛋白样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离、转膜吸附、封闭,加入特异性一抗,漂洗后加入相应二抗,最后用检测免疫复合物的增强型化学发光试剂盒(ECL Kit, 34077, Thermo, 美国)检测相关分子。使用图像分析系统(Bio-red ChemiDoc XRS+, 伯乐, 美国)测定各蛋白的相对表达水平。

5. 基因表达检测:海马组织经Trizol提取RNA后,反转录成互补DNA(complementary DNA, cDNA),然后进行实时定量聚合酶链式反应(real

time-PCR, RT-PCR),检测GDNF、BDNF和半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)基因以及内参基因3-磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)的mRNA表达情况。RT-PCR引物由Takara公司合成,序列如下:GDNF上游引物CCAGTGACTCCAATATGCCTG,下游引物CTCTGGACCTTTCCTCTG;BDNF上游引物TCATACTTCGGTTGCATGAAGG,下游引物AGACCTCTCGAACCTGCCC;GAPDH上游引物CCAATGTGTCCGTCTGGATCT,下游引物GTTGAAGTCGCGGAGACAACC。

6. 统计学方法:本实验所得数据采用SPSS 19.0软件进行统计分析。正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较前通过Levene检验方差齐性,满足方差齐性则采用LSD-*t*检验,方差不齐则采用Dunnett *T*检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 水迷宫实验结果比较:各处理组水迷宫运动总距离( $F_{3,28}=0.57, P=0.63$ )和平均运动速度( $F_{3,28}=0.73, P=0.54$ )差异无统计学意义,而目标象限停留时间百分比( $F_{3,28}=9.83, P < 0.01$ )差异有统计学意义。组间比较发现,ISO组目标象限停留时间百分比显著低于sham组;而HBO+ISO组目标象限停留时间百分比则显著高于ISO组(均 $P < 0.05$ ),但是与sham组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ );HBO组目标象限停留时间百分比与sham组之间差异亦无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

表1 4组小鼠水迷宫测试结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	只数	运动总距离 (cm)	平均速度 (cm/s)	目标象限停留时 间百分比(%)
sham组	8	84.59 ± 16.07	1.21 ± 0.23	48.33 ± 9.18
HBO组	8	93.28 ± 18.23	1.22 ± 0.30	52.77 ± 12.86
ISO组	8	99.30 ± 23.39	1.43 ± 0.35	26.74 ± 10.52 <sup>a</sup>
HBO+ISO组	8	92.87 ± 26.01	1.33 ± 0.37	39.06 ± 8.39 <sup>b</sup>
<i>F</i> 值		0.57	0.73	9.83
<i>P</i> 值		0.63	0.54	<0.01

注: sham组 对照组, HBO组 高压氧组, ISO组 异氟醚组, HBO+ISO组为高压氧预处理+异氟醚组;与sham组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与ISO组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

2. 各组海马BDNF和GDNF蛋白表达水平比较:Western Blot结果显示,各处理组间BDNF( $F_{3,16} =$

12.65,  $P < 0.01$ ) 和 GDNF( $F_{3, 16}=20.14, P < 0.01$ ) 蛋白表达水平差异均有统计学意义。组间比较发现, ISO 组 BDNF 和 GDNF 蛋白相对表达水平显著低于 sham 组和 HBO+ISO 组(均  $P < 0.01$ ); HBO 组的 BDNF 和 GDNF 蛋白相对表达水平与 sham 组比较, 差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 2, 图 1。

3. 各组海马 BDNF 和 GDNF 的 mRNA 水平比较: RT-PCR 结果显示, 各处理组间 BDNF( $F_{3, 24}=22.50, P < 0.01$ ) 和 GDNF( $F_{3, 24}=63.58, P < 0.01$ ) mRNA 水平差异均有统计学意义。组间比较发现, ISO 组 BDNF 和 GDNF 的 mRNA 相对水平显著低于 sham 组和 HBO+ISO 组(均  $P < 0.01$ ); HBO 组的 BDNF 和 GDNF 的 mRNA 相对水平与 sham 组比较, 差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 2。

### 讨 论

越来越多的证据表明, 神经营养因子, 如 BDNF 和 GDNF 水平的降低与 POCD 的发生有关。BDNF 是突触可塑性最重要的调节因子之一, 与学习和记忆有关<sup>[12]</sup>。研究发现, BDNF 水平下调导致了与年龄相关的记忆缺陷和认知功能障碍<sup>[13]</sup>, 外科手术可通过糖皮质激素受体磷酸化诱导老年小鼠 BDNF 水平下降导致 POCD<sup>[14]</sup>。此外, BDNF 水平的异常还被认为参与了发育中的大鼠大脑中异氟醚诱导的神经细胞凋亡<sup>[15]</sup>, 而且 BDNF-酪氨酸受体激酶 B(tyrosine kinase receptor B, TrkB) 通路及其下游信号级联的

中断导致了异氟烷诱导的大鼠认知损伤<sup>[16]</sup>; 相应地, 有效的干预措施则可通过改善 BDNF 的表达来减轻手术引起的学习障碍和 POCD<sup>[17]</sup>。GDNF 是一种促进多种类型神经元存活的神经营养因子, 可抑制小胶质细胞活化和神经炎症反应, 是调节记忆缺陷和认知功能障碍的重要分子之一<sup>[18]</sup>。既往的研究发现, POCD 患者血清 GDNF 水平降低, 并认为 GDNF 可能是 POCD 发生的有效预测因子<sup>[19]</sup>。因此, 对 BDNF 和 GDNF 有调节作用的干预方式可能对防治 POCD 有积极意义。

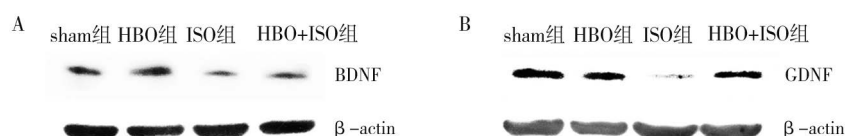
高压氧可以增加活性氧的产生, 上调超氧化物歧化酶以及过氧化氢酶等抗氧化酶表达, 改变机体内源性抗氧化系统活性。新近的研究发现, 高压氧可以通过抑制自噬作用减轻反复脑缺血再灌注损伤小鼠的认知功能障碍<sup>[20]</sup>, 并且可以通过上调 BDNF 和 GDNF 发挥神经保护作用<sup>[21-22]</sup>。因此, 本研究观察了高压氧预处理模式对异氟醚所致认知障碍的作用, 结果显示, 异氟醚暴露可以诱导小鼠产生记忆损伤, 表现为水迷宫测试中小鼠在目标象限停留时间百分比显著降低, 而高压氧预处理可以缓解该模型的记忆损伤。该结果与既往的研究结论相一致<sup>[23]</sup>, 提示高压氧预处理是防治 POCD 的策略之一。

海马是边缘系统的重要组成部分, 与学习、记忆和情绪的调节有关。海马结构功能异常在 POCD 的产生过程中发挥重要作用。POCD 模型小鼠海马存在促炎性细胞因子水平增加、炎症反应水平增高

表 2 4 组小鼠海马 BDNF 和 GDNF 蛋白相对表达水平和 mRNA 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	只数	BDNF	GDNF	BDNF(mRNA)	GDNF(mRNA)
sham 组	8	0.85 ± 0.12	1.12 ± 0.22	1.07 ± 0.11	0.99 ± 0.12
HBO 组	8	1.12 ± 0.15	1.33 ± 0.19	1.13 ± 0.19	1.19 ± 0.14
ISO 组	8	0.56 ± 0.09 <sup>a</sup>	0.52 ± 0.11 <sup>a</sup>	0.58 ± 0.09 <sup>a</sup>	0.27 ± 0.09 <sup>a</sup>
HBO+ISO 组	8	0.81 ± 0.11 <sup>b</sup>	0.79 ± 0.12 <sup>b</sup>	0.72 ± 0.11 <sup>b</sup>	0.48 ± 0.11 <sup>b</sup>
F 值		12.65	20.14	22.50	63.58
P 值		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

注: sham 组 对照组, HBO 组 高压氧组, ISO 组 异氟醚组, HBO+ISO 组 高压氧预处理+异氟醚组; BDNF 脑源性神经营养因子; GDNF 胶质细胞源性神经营养因子; 与 sham 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与 ISO 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.01$



注: sham 组 对照组, HBO 组 高压氧组, ISO 组 异氟醚组, HBO+ISO 组 高压氧预处理+异氟醚组; BDNF 脑源性神经营养因子; GDNF 胶质细胞源性神经营养因子; A BDNF 及其对应的内参  $\beta$ -actin 蛋白印迹条带, 显示各处理组 BDNF 和  $\beta$ -actin 相对表达水平; B GDNF 及其对应的内参  $\beta$ -actin 蛋白印迹条带, 显示各处理组 GDNF 和  $\beta$ -actin 相对表达水平

图 1 4 组小鼠海马 BDNF 和 GDNF 的蛋白印迹条带图

和突触可塑性受损的现象<sup>[24]</sup>,此外,异氟醚可以剂量依赖性地损伤海马突触可塑性,增加炎症反应水平并导致认知损伤<sup>[25]</sup>,而且出生后早期异氟醚暴露会抑制小鼠海马少突胶质细胞的发育和髓鞘的形成<sup>[26]</sup>。既往的研究证实,高压氧对海马的结构和功能损伤有保护作用,高压氧可以通过激活环磷腺苷反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)/BDNF信号通路减轻阿尔茨海默病小鼠海马神经元突触损伤<sup>[27]</sup>,高压氧早期干预还可以上调创伤后应激障碍模型大鼠海马核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)和血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)表达水平<sup>[28]</sup>。为了进一步探讨高压氧预处理可能的作用机制,本研究观察了高压氧预处理对POCD模型小鼠海马BDNF和GDNF蛋白表达和mRNA水平的影响。结果表明,POCD模型小鼠海马的BDNF和GDNF的表达水平降低,高压氧预处理则增加了该模型海马中BDNF和GDNF的表达水平。因此,HBO预处理可能通过上调BDNF和GDNF的表达水平,并激活其下游信号级联分子从而改善海马功能,进而改善认知损伤。

综上所述,本研究结果提示,高压氧预处理可以改善异氟醚暴露所致中年小鼠的认知损伤并上调海马的BDNF和GDNF的表达水平。但HBO预处理通过何种分子机制调节神经营养因子水平的变化以及不同高压氧预处理时程和干预次数对POCD的作用还待进一步研究。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 研究的构思与设计为彭正午,数据收集、整理为薛芬、于欢、周翠红,数据分析、论文撰写为薛芬、于欢,论文审校为王化宁、彭正午

### 参 考 文 献

- [1] Feinkohl I, Winterer G, Pischon T. Obesity and post-operative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32(6): 643-651. DOI: 10.1002/dmrr.2786.
- [2] Lee BH, Chan JT, Kraeva E, et al. Isoflurane exposure in newborn rats induces long-term cognitive dysfunction in males but not females[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 83: 9-17. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.03.011.
- [3] Lin D, Zuo Z. Isoflurane induces hippocampal cell injury and cognitive impairments in adult rats[J]. *Neuropharmacology*, 2011, 61(8): 1354-1359. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.08.011.
- [4] DiMaggio C, Sun LS, Ing C, et al. Pediatric anesthesia and neurodevelopmental impairments: a Bayesian meta-analysis[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2012, 24(4): 376-381. DOI: 10.1097/ANA.0b013e31826a038d.
- [5] Wang H, Xu Z, Feng C, et al. Changes of learning and memory in aged rats after isoflurane inhalational anaesthesia correlated with hippocampal acetylcholine level[J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2012, 31(3): e61-e66. DOI: 10.1016/j.amfar.2011.02.005.
- [6] Zhang F, Zhu ZQ, Liu DX, et al. Emulsified isoflurane anesthesia decreases brain-derived neurotrophic factor expression and induces cognitive dysfunction in adult rats[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(2): 471-477. DOI: 10.3892/etm.2014.1769.
- [7] Soejima Y, Hu Q, Krafft PR, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning attenuates hyperglycemia-enhanced hemorrhagic transformation by inhibiting matrix metalloproteinases in focal cerebral ischemia in rats[J]. *Exp Neurol*, 2013, 247: 737-743. DOI: 10.1016/j.expneurol.2013.03.019.
- [8] Sun L, Xie K, Zhang C, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning attenuates postoperative cognitive impairment in aged rats[J]. *Neuroreport*, 2014, 25(9): 718-724. DOI: 10.1097/WNR.000000000000181.
- [9] Xue F, Huang JW, Ding PY, et al. Nrf2/antioxidant defense pathway is involved in the neuroprotective effects of Sirt1 against focal cerebral ischemia in rats after hyperbaric oxygen preconditioning[J]. *Behav Brain Res*, 2016, 309: 1-8. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.04.045.
- [10] Cai YH, Peng ZW, Guo HY, et al. TREK-1 pathway mediates isoflurane-induced memory impairment in middle-aged mice[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2017, 145: 199-204. DOI: 10.1016/j.nlm.2017.10.012.
- [11] Hu HQ, Shu MQ, Xue F, et al. Sirt1 mediates improvement of isoflurane-induced memory impairment following hyperbaric oxygen preconditioning in middle-aged mice[J]. *Physiol Behav*, 2018, 195: 1-8. DOI: 10.1016/j.physbeh.2018.07.017.
- [12] Leal G, Bramham CR, Duarte CB. BDNF and Hippocampal Synaptic Plasticity[J]. *Vitam Horm*, 2017, 104: 153-195. DOI: 10.1016/bs.vh.2016.10.004.
- [13] Zhang XY, Chen DC, Xiu MH, et al. Cognitive and serum BDNF correlates of BDNF Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and normal controls[J]. *Hum Genet*, 2012, 131(7): 1187-1195. DOI: 10.1007/s00439-012-1150-x.
- [14] Tian XS, Tong YW, Li ZQ, et al. Surgical stress induces brain-derived neurotrophic factor reduction and postoperative cognitive dysfunction via glucocorticoid receptor phosphorylation in aged mice[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21(5): 398-409. DOI: 10.1111/ens.12368.
- [15] Wu J, Zhang M, Li H, et al. BDNF pathway is involved in the protective effects of SS-31 on isoflurane-induced cognitive deficits in aging mice[J]. *Behav Brain Res*, 2016, 305: 115-121. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.02.036.
- [16] Ji M, Dong L, Jia M, et al. Epigenetic enhancement of brain-derived neurotrophic factor signaling pathway improves cognitive impairments induced by isoflurane exposure in aged rats[J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 50(3): 937-944. DOI: 10.1007/s12035-014-8659-z.
- [17] Fan D, Li J, Zheng B, et al. Enriched Environment Attenuates Surgery-Induced Impairment of Learning, Memory, and

- Neurogenesis Possibly by Preserving BDNF Expression[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(1): 344-354. DOI: 10.1007/s12035-014-9013-1.
- [ 18 ] Liu Y, Tong S, Ding L, et al. Serum levels of glial cell line-derived neurotrophic factor and multiple neurotransmitters: In relation to cognitive performance in Parkinson's disease with mild cognitive impairment[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2020, 35(2): 153-162. DOI: 10.1002/gps.5222.
- [ 19 ] Duan X, Zhu T, Chen C, et al. Serum glial cell line-derived neurotrophic factor levels and postoperative cognitive dysfunction after surgery for rheumatic heart disease[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 155(3): 958-965.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.07.073.
- [ 20 ] Chen CX, Chen W, Nong ZH, et al. Hyperbaric oxygen alleviated cognitive impairments in mice induced by repeated cerebral ischemia-reperfusion injury via inhibition of autophagy[J]. *Life Sci*, 2020, 241: 117170. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117170.
- [ 21 ] Chavko M, Nadi NS, Keyser DO. Activation of BDNF mRNA and protein after seizures in hyperbaric oxygen: implications for sensitization to seizures in re-exposures[J]. *Neurochem Res*, 2002, 27(12): 1649-1653. DOI: 10.1023/a:1021687011281.
- [ 22 ] Tai PA, Chang CK, Niu KC, et al. Attenuating experimental spinal cord injury by hyperbaric oxygen: stimulating production of vasculoendothelial and glial cell line-derived neurotrophic growth factors and interleukin-10 [J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(6): 1121-1127. DOI: 10.1089/neu.2009.1162.
- [ 23 ] Gao ZX, Rao J, Li YH. Hyperbaric oxygen preconditioning improves postoperative cognitive dysfunction by reducing oxidant stress and inflammation[J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(2): 329-336. DOI: 10.4103/1673-5374.200816.
- [ 24 ] Wang TH, Zhu HG, Hou YS, et al. Galantamine reversed early postoperative cognitive deficit via alleviating inflammation and enhancing synaptic transmission in mouse hippocampus[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 846: 63-72. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.12.034.
- [ 25 ] Wang Z, Meng SY, Cao L, et al. Critical role of NLRP3-caspase-1 pathway in age-dependent isoflurane-induced microglial inflammatory response and cognitive impairment[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 109. DOI: 10.1186/s12974-018-1137-1.
- [ 26 ] Li Q, Mathena RP, Xu J, et al. Early postnatal exposure to isoflurane disrupts oligodendrocyte development and myelin formation in the mouse hippocampus[J]. *Anesthesiology*, 2019, 131(5): 1077-1091. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002904.
- [ 27 ] 尹传红, 闫宇辉. 高压氧通过激活 CREB/BDNF 信号通路减轻阿尔茨海默病小鼠海马神经元突触损伤[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(6): 1063-1070. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2020.06.015.
- Yin CH, Yan YH. Hyperbaric oxygen therapy activates CREB/BDNF signaling pathway to reduce synaptic damage in hippocampal neurons of Alzheimer disease mice[J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2020, 36(6): 1063-1070.
- [ 28 ] 薛芬, 薛姗姗, 周翠红, 等. 高压氧早期干预对创伤后应激障碍模型大鼠行为及海马核因子 E2 相关因子 2 和血红素加氧酶 1 表达水平的影响[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2020, 20(3): 157-162. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.03.002.
- Xue F, Xue SS, Zhou CH, et al. Effects of hyperbaric oxygen early intervention on the behavior change and the levels of Nrf2 and HO-1 in the hippocampus of post-traumatic stress disorder model rats[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2020, 20(3): 157-162.

(收稿日期: 2020-06-31)

(本文编辑: 赵金鑫)