

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2024.05.003

新生儿重复吸入七氟烷对成年大鼠海马体积与脑脊液 Tau 的影响

任娟娟¹ 刘中光¹ 贾志¹ 李彦东¹ 唐春春² 朱昭琼²⁽¹⁾ 济宁医学院附属医院麻醉科, 济宁 272000; ⁽²⁾ 贵州省麻醉与器官保护基础研究重点实验室, 遵义 563000

摘要 **目的** 探讨新生儿大鼠多次吸入七氟烷后其成年期海马体积及脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) Tau 蛋白的改变, 确证磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 扫描技术及临床上容易获取的标本 CSF 为间接推测七氟烷对认知功能影响的理论依据。**方法** 新生儿 SD 大鼠 32 只, 随机分成两组, 即实验组 ($n=16$), 对照组 ($n=16$)。实验组于新生 7d (postnatal 7th day, P7)、新生 14d (postnatal 14th day, P14)、新生 21d (postnatal 21st day, P21) 分别吸入浓度为 2.6% 的七氟烷 2h, 对照组于相同时间吸入对照混合运载气体 (1L/min O₂ + 1L/min Air) 2h。自然喂养至成年期, 于出生后第 96 天 (postnatal 96th day, P96) 使用 MRI 进行颅脑扫描, 测量大鼠海马体积等相关指标, MRI 扫描结束后, 立即取 CSF, 标本收集完毕后按照 ELISA 试剂盒说明书要求测样本 OD_{450nm} 值, 最后根据 OD_{450nm} 值算出 Tau 的浓度。**结果** 与对照组相比, 实验组颅脑容积 (brain volume, BV), 左侧海马体积 (left hippocampal volume, LHV), 右侧海马体积 (right hippocampal volume, RHV), 最大颅脑长度 (brain length, BL) 均显著降低 [对照组 BV, LHV, RHV, BL 分别为 (2.19±0.10) cm³, (45.85±4.60) mm³, (46.04±2.90) mm³, (15.38±0.51) mm, 实验组 BV, LHV, RHV, BL 分别为 (1.88±0.10) cm³, (41.54±4.59) mm³, (43.12±2.70) mm³, (14.70±0.48) mm], 差异具有统计学意义 ($t=-6.20, -1.88, -2.16, -2.83, P<0.05$), 实验组 CSF 中 Tau 蛋白浓度减小 [对照组为 (42.62±12.50) ng/mL, 实验组为 (28.93±6.13) ng/mL], 有统计学差异 ($t=-2.23, P<0.05$)。**结论** 新生儿大鼠重复多次吸入七氟烷麻醉后, CSF 中 Tau 的总含量减少, 但不能认为异常磷酸化 Tau 减少, 其成年期海马体积减小, 可认为 MRI 测量海马体积对认知功能障碍的早期诊断和预防具有一定临床指导意义。

关键词 七氟烷; 磁共振成像; 海马体积; 脑脊液

中图分类号: R726 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2024)10-377-05

Effects of neonatal repeated inhalation of sevoflurane on hippocampal volume and Tau in cerebrospinal fluid of adult rats

REN Juanjuan¹, LIU Zhongguang¹, JIA Zhi¹, LI Yandong¹, TANG Chunchun², ZHU Zhaoqiong²⁽¹⁾ Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, China;⁽²⁾ Guizhou Key Laboratory of Anesthesia and Organ Protection, Zunyi 563000, China)

Abstract **Objective** To investigate changes of hippocampal volume and Tau in cerebrospinal fluid (CSF) of adult rats with neonatal repeated inhalation of sevoflurane, and to confirm magnetic resonance imaging (MRI) and CSF as the basis for inferring the effects of sevoflurane on cognitive function. **Methods** 32 neonatal SD rats were randomly divided into the experimental group ($n=16$) and the control group ($n=16$). Rats in experimental group inhaled 2.6% sevoflurane for 2 hours on postnatal 7th day (P7), P14 and P21 and rats in control group inhaled 1L/min O₂ + 1L/min Air for 2 hours on the same days. After being naturally fed until adulthood, the rats underwent cranial MRI scanning on postnatal day 96 (P96) to measure relevant indicators such as hippocampal volume. Immediately after the MRI scanning, cerebrospinal fluid (CSF) was collected. Following the completion of sample collection, the OD_{450nm} values of the

[基金项目] 济宁市重点研发计划项目 (2021YXNS002); 国家自然科学基金项目 (81360180)

[通信作者] 李彦东, E-mail: mzklyd@163.com

samples were measured according to the instructions of the ELISA kit. Finally, the Tau concentration was calculated based on the OD_{450nm} values. **Results** Compared with control group, the brain volume (BV), left hippocampal volume (LHV), right hippocampal volume (RHV), brain length (BL) in experimental group were significantly lower ($P < 0.05$). BV, LHV, RHV, and BL in control group were $2.19 \pm 0.10 \text{ cm}^3$, $45.85 \pm 4.60 \text{ mm}^3$, $46.04 \pm 2.90 \text{ mm}^3$, $15.38 \pm 0.51 \text{ mm}$, respectively; BV, LHV, RHV, and BL in experimental group were $1.88 \pm 0.10 \text{ cm}^3$, $41.54 \pm 4.59 \text{ mm}^3$, $43.12 \pm 2.70 \text{ mm}^3$, $14.70 \pm 0.48 \text{ mm}$, respectively, the differences were statistically significant ($t = -6.20, -1.88, -2.16, -2.83, P < 0.05$). The concentration of Tau protein in cerebrospinal fluid (CSF) was lower in the experimental group [control group: $(42.62 \pm 12.50) \text{ ng/mL}$; experimental group: $(28.93 \pm 6.13) \text{ ng/mL}$], with a statistical difference ($t = -2.23, P < 0.05$). When comparing the other indicators between the groups, no statistically significant differences were found. **Conclusions** With neonatal repeated inhalation of sevoflurane, the total content of Tau in CSF of adult rats decreased, however, it can not be considered that the abnormal phosphorylated Tau decreased. The hippocampal volume decreased in adult, which can be considered that the MRI measurement of hippocampal volume has certain guiding significance for early diagnosis and prevention of cognitive impairment.

Keywords: Sevoflurane; MRI; Hippocampal volume; CSF

七氟烷用于全身麻醉与术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 的关系是目前的研究热点。对于 POCD 的发生机制主要集中于动物大脑海马及脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 中的相关蛋白组或细胞过程的研究, 对于学习记忆功能的研究内容主要集中于海马结构^[1]。其中 Tau 蛋白是含量最高的微管相关蛋白, 其浓度升高与学习记忆障碍联系密切。本基础研究拟通过磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 扫描测量大鼠海马体积, ELISA 方法测定大鼠 CSF 中 Tau 蛋白的浓度, 探讨新生儿大鼠多次吸入七氟烷后其成年期海马体积及 Tau 的改变, 初步确证 MRI 技术和临床易获取的标本 CSF 作为间接推测新生儿多次吸入七氟烷麻醉对成年期认知功能影响的依据, 指导进一步的临床研究。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物与分组 新生健康清洁级 SD 大鼠 32 只 (孕鼠由第三军医大学实验动物中心提供, SCXK 渝 2012-0005), 雌雄不拘, 随机分为两组, 即实验组 ($n = 16$) 与对照组 ($n = 16$), 实验组于新生 7d (postnatal 7th day, P7)、P14、P21 分别吸入浓度为 2.6% 的七氟烷 2h, 对照组于相同时间吸入对照混合气体 ($1\text{L}/\text{minO}_2 + 1\text{L}/\text{minAir}$) 2h。本研究已通过济宁医学院附属医院医学科学研究伦理委员会批准 (2021-11-C010)。

吸入七氟烷麻醉过程中两组大鼠的呼吸平稳, 皮肤色泽红润, 无麻醉致死, 均苏醒良好。实验当

天实验组大鼠体重为 $(234.22 \pm 55.93) \text{ g}$, 对照组大鼠体重为 $(235.77 \pm 24.40) \text{ g}$, 两组大鼠的体重无统计学差异 ($t = -0.06, P > 0.05$)。实验过程中大鼠均无意外死亡。

1.1.2 药品与仪器 HDXT 3.0T 超导核磁共振扫描仪 (美国 GE 公司); 4CH/5cm 大鼠专用线圈 (苏州众志医疗科技有限公司); 戊巴比妥钠七氟烷 (鲁南贝特制药有限公司); 麻醉机 (Drager Julian 公司); 气体监测仪 (上海德尔格医疗设备有限公司); 自制的吸入麻醉箱, 保温毯, 碱石灰 (英国 Intersurgical 公司); C-MAPT/C-Tau ELISA 试剂盒 (美国 MyBioSource 公司, 批号: 201401103); 酶标仪 (美国 Biorad 公司, 型号: VARIOSKAN FLASH); 冰箱 (美国 Thermo 公司); 迷你离心机 (型号: LX-200); 微孔板恒温振荡器 (杭州奥盛仪器有限公司, 型号: MB100-4P)。

1.2 方法

1.2.1 麻醉建模 两组大鼠饲养环境温度 $20^\circ\text{C} \sim 24^\circ\text{C}$, 相对湿度 $50\% \sim 60\%$, 自然光照, 母乳喂养。自制的吸入麻醉箱连接到麻醉机及气体监护仪, 箱内铺钙石灰、薄纱布, 用电保温毯将箱温控制于 $28^\circ\text{C} \sim 32^\circ\text{C}$ 。两组均于 P7、P14、P21 分 3 次吸入。1) 实验组。麻醉机氧气/空气流量控制阀调节至 $2\text{L}/\text{min}$, 之后开放七氟烷的挥发罐, 平衡麻醉箱内七氟烷浓度为 2.6%; 再将大鼠放入气体平衡后的麻醉箱内, 持续吸入 2h, 麻醉期间严密观察大鼠的呼吸及皮肤色泽, 防止缺氧窒息; 麻醉完成之后关闭挥发罐, 取出大鼠置于自然环境中苏醒。当大鼠的呼吸恢复至麻醉前的状态、步态正常、自主运动

自如时,则判定为麻醉苏醒,待所有大鼠苏醒,送回动物饲养房与母鼠一同喂养。2) 对照组。先将大鼠放入麻醉箱,持续吸入 1L/min O₂+1L/min Air 的混合气体 2h,吸入完成后送回动物饲养房与母鼠一同喂养,完成对照处理^[2]。

1.2.2 大鼠海马体积的测量 1) MRI 颅脑扫描。两组大鼠麻醉处理完成后均自然喂养至成年期,于 P96 进行 MRI 下颅脑扫描。首先对大鼠进行腹腔注射麻醉(1%戊巴比妥钠 30ml/kg),使用 HDXT 3.0T 超导磁共振全身扫描仪(其梯度为 40mT/m)及大鼠专用标准头的线圈,横、冠、矢三平面定位,校正头位使其双侧对称,采用横断面 BRAVO 序列/高分辨 T₂ 加权像。参数:重复时间(time of repeat, TR)/回波时间(time of echo, TE)=12.9ms/5.1ms,翻转时间(time inverse, TI)=450ms,翻转角度 12°,矩阵=224×192,层厚为 0.3mm,无间隔,体素=0.3mm×0.3mm×0.3mm,视野(field of view, FOV)=5mm×5mm,带宽为 19.2kHz。2) 颅脑及海马体积等指标的测量。视觉评定法,即基于解剖结构的体积测定方法(ROI)^[3],将扫描所得的图像传入独立工作站,打开 MIP 系统进行重组图像,此软件可在矢状面、冠状面、横断面 3 个不同的层面同时显示同一个结构,由于海马结构比较小,需要对图片进行放大,在冠状面图像上逐层描绘颅脑或海马边界,最终软件自动计算颅脑及海马体积。测量指标:① 颅脑容积(brain volume, BV);② 左侧海马体积(left hippocampal volume, LHV);③ 右侧海马体积(right hippocampal volume, RHV);④ 最大颅脑长度(brain length, BL);⑤ 最大颅脑宽度(brain width, BW);⑥ 左侧最大海马长度(left hippocampal length, LHL);⑦ 左侧最大海马宽度(left hippocampal width, LHW);⑧ 右侧最大海马长度(right hippocampal length, RHL);⑨ 右侧最大海马宽度(right hippocampal width, RHW)。为了增加结果的可靠性,双侧海马体积均测量 3 次后取平均值。

1.2.3 大鼠 Tau 蛋白的测定 1) CSF 标本采集。MRI 扫描结束后立即进行 CSF 取材。1%戊巴比妥钠 30~60ml/kg 腹腔注射麻醉,将大鼠俯卧位于固定板上,在颈部以下约 0.5cm 处剪开皮肤,继而向上剪至 3~4cm,钝性分离筋膜及肌肉,充分暴露枕骨大孔,使用 1mL 注射器以枕骨大孔处为进针点,向尾端倾斜 45°,轻轻刺穿脑膜,然后使用负压

抽取 CSF,抽取过程中避免血液污染。取材成功后按说明书要求将 CSF 标记后置于-80℃冰箱中冷冻保存,备用。2) Tau 蛋白检测。首先取出试剂盒以及 CSF 标本置于室温中,用生理盐水将 CSF 稀释至实验所需量,记录稀释倍数;用蒸馏水对洗涤液进行 1:100 稀释,即在 10mL 浓缩洗涤液(100X)中加入 990mL 蒸馏水配成 1000mL 的洗涤液(1X);于抗体预包被的微量滴定板相应板孔中加入 100μL 的标准品(A~F,分别为 0、0.5、1.0、2.0、2.5、5.0、10ng/mL)或标本,空白孔加入 100ulPBS(pH7.0~7.2);在含 100μL 标本的孔中分别加入 10μL 平衡液,混匀;每个孔内加入 50μL 酶标抗体工作液(其中空白孔除外),混匀,再使用板条覆盖,置于 37℃ 60min;抽吸出孔内液体,用 1X 洗涤液将每个孔充分洗涤 5 次,每次均置于吸水纸上轻拍印干;每孔加入底物 A 和底物 B 各 50μL(包括空白孔),板条覆盖,置 37℃ 暗处 10~15min 至显色明显;每孔加 50μL 终止液(包括空白孔),混匀;立即用酶标仪测 OD_{450nm} 值。标准方程的计算:用酶标仪测定各标本的 OD_{450nm} 值,经 ELISA 自动分析软件进行处理,得出 a=1.666, b=-0.076,按照 y=bx+a,得出标准方程 y=-0.076x+1.666,最终根据标准方程及 OD 值算出各标本中 Tau 的含量。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 27.0 统计软件进行处理,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两个独立样本资料的 t 检验, P<0.05 认为有统计学差异。

2 结果

2.1 两组大鼠海马体积

实验组 BV、LHV、RHV、BL 与对照组相比均较小,差异具有统计学意义(P<0.05),其余指标组间比较均无统计学差异。见表 1。

2.2 两组大鼠 Tau 蛋白水平

由于大鼠 CSF 含量较少,且取材操作精细困难,故两组各完成 8 只大鼠取材。与对照组相比,实验组大鼠的 CSF 中 Tau 蛋白的浓度减小,有统计学差异(P<0.05)。见表 2。

3 讨论

七氟烷是临床上常用的吸入麻醉剂之一,由于其麻醉诱导迅速、麻醉平稳、苏醒快等^[4]优点被广

表 1 MRI 测得各指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

| 分组 | 实验组 (<i>n</i> =16) | 对照组 (<i>n</i> =16) | <i>t</i> | <i>P</i> |
|---------------------|------------------------|------------------------|----------|----------|
| BV/cm ³ | 1.88±0.10 | 2.19±0.10 | -6.20 | <0.001 |
| LHV/mm ³ | 41.54±4.59 | 45.85±4.60 | -1.88 | 0.030 |
| RHV/mm ³ | 43.12±2.70 | 46.04±2.90 | -2.16 | 0.016 |
| BL/mm | 14.70±0.48 | 15.38±0.51 | -2.83 | 0.007 |
| LHL/mm | 5.80±0.23 | 5.85±0.35 | -0.43 | 0.426 |
| RHL/mm | 5.77±0.27 | 5.70±0.40 | 0.52 | 0.813 |
| BW/mm | 9.10±0.74 | 9.38±0.65 | -0.76 | 0.433 |
| LHW/mm | 1.40±0.38 | 1.54±0.26 | -0.74 | 0.380 |
| RHW/mm | 1.47±0.32 | 1.67±0.24 | -1.25 | 0.126 |

表 2 两组大鼠 CSF 中 Tau 蛋白浓度测定结果 (ng/mL, $\bar{x}\pm s$)

| 分组 | Tau | 范围 |
|--------------------|-------------|-------------|
| 实验组 (<i>n</i> =8) | 28.93±6.13 | 19.70~37.19 |
| 对照组 (<i>n</i> =8) | 42.62±12.50 | 23.42~54.57 |
| <i>t</i> | -2.23 | |
| <i>P</i> | 0.015 | |

泛应用于小儿患者全身麻醉,例如儿童骨折固定术、内固定取出术、唇腭裂及烧伤整形手术。幼儿时期是中枢神经系统生长发育的高峰期,对内外环境变化都异常敏感,神经损害有可能造成患者成年后的学习记忆功能障碍。有研究表明,在发育早期进行反复多次使用七氟烷进行全麻,可能会导致以后学习记忆功能障碍,但是具体机制尚不明确^[5]。

大脑海马主要负责学习和记忆,是高级神经活动的重要部位。1957年,Scoville和Milner的报告中,一名患者由于长期的癫痫症状,医生决定为他进行手术,切除了颞叶皮层下一部分的边缘系统组织,其中包括了两侧的海马体,手术后癫痫症状被成功控制,但自此以后患者失去了形成新的长期记忆的能力,从此,学者们开始研究海马与学习记忆的关系。目前影像学方法MRI能够较准确提供海马的结构与功能信息^[6]。双侧海马体积均与延迟记忆相关,海马体积与RBANS评分成负相关,注意力与海马体积大小可能存在一定的相关性^[7]。语言学习与记忆能力较差者,以及诊断为轻度遗忘型认知障碍者的海马体积,均显著减小^[8]。本研究结果显示,新生大鼠重复吸入七氟烷麻醉后,于

成年期进行双侧海马体积测量,结果均较对照组大鼠的减小,可以认为新生期重复吸入七氟烷麻醉,可能导致成年后认知功能障碍,因为海马体积的减小与学习记忆能力的降低密切相关,其他研究具有类似结果^[9-10],说明MRI测量海马体积或许能够早期预防认知障碍。

Tau蛋白为含磷酸基蛋白,是人体内含量最高的微管相关蛋白。Tau异常过度磷酸化后与微管蛋白的结合力仅是正常Tau的1/10,导致神经元纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFTs),失去其促进微管装配形成的生物学功能并丧失维持微管稳定的作用,这种改变与学习障碍和记忆缺失联系密切^[11]。血浆及CSF为临床上较易获取的生物学标本,其中Tau的测定常使用ELISA方法。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者脑内的Tau过度磷酸化,每分子Tau含磷酸基5~9个,正常含2~3个。有研究表明,AD患者CSF中Tau蛋白水平,与同龄正常非神经疾病患者组相比,显著增高,用CSF中Tau蛋白含量增高诊断AD,其敏感性为82%,特异性达70%。Tapiola^[12]等研究表明,海马体积与Tau标志物及NFTs沉积相关。随后国内学者对AD患者的研究发现,海马体积与CSF中Tau浓度呈显著负相关^[13]。

在本研究结果中,新生期大鼠多次吸入七氟烷麻醉后,其成年期CSF中的正常Tau浓度低于对照组,但不能认为异常磷酸化Tau也减少。研究表明,认知障碍的患者脑中正常Tau减少,而异常磷酸化的Tau增加,异常磷酸化Tau与学习记忆能力下降相关^[14-16]。其他学者也发现,AD发病机制至今尚未完全明确,病理表现主要以tau蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结及大量神经元死亡为特征,目前tau蛋白作为生物标志物的检测目前还未广泛应用于临床,所以诊断AD主要依靠病史、临床表现、神经心理测试,因此大多数患者在疾病早期未得到正规诊治^[17]。后续实验中,选择大鼠P-Tau ELISA试剂盒,也许实验结果会更有针对性。

综上,新生期大鼠重复吸入七氟烷麻醉后,CSF中正常Tau的含量减少,但不能认为异常磷酸化Tau减少,其成年期海马体积减小,可认为MRI测量海马体积对认知功能障碍的早期诊断和预防具有一定临床指导意义。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Walker JM, Fudym Y, Farrell K, et al. Asymmetry of hippocampal Tau pathology in primary age-related tauopathy and Alzheimer disease[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2021, 80(5): 436-445. DOI: 10.1093/jnen/nlab032.
- [2] 任娟娟, 朱昭琼, 王义, 等. 新生儿重复吸入七氟醚的大鼠幼年期学习记忆功能与海马体积变化[J]. *医学研究生学报*, 2016, 29(5): 470-474. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2016.05.005.
- [3] Suzuki M, Zhou SY, Takahashi T, et al. Differential contributions of prefrontal and temporolimbic pathology to mechanisms of psychosis[J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 9): 2109-2122. DOI: 10.1093/brain/awh554.
- [4] Bhananker SM, Ramamoorthy C, Geiduschek JM, et al. Anesthesia-related cardiac arrest in children: update from the pediatric perioperative cardiac arrest registry[J]. *Anesth Analg*, 2007, 105(2): 344-350. DOI: 10.1213/01.ane.0000268712.00756.dd.
- [5] 郑淑文, 朱昭琼, 张超, 等. 新生大鼠重复吸入亚麻醉浓度七氟醚对成年期学习记忆能力的影响[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2014, 49(5): 651-653. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2014.05.015.
- [6] Knöchel C, Stäblein M, Storchak H, et al. Multimodal assessments of the hippocampal formation in schizophrenia and bipolar disorder: evidences from neurobehavioral measures and functional and structural MRI[J]. *Neuroimage Clin*, 2014, 6: 134-144. DOI: 10.1016/j.nicl.2014.08.015.
- [7] Jiang L, Cheng Y, Li Q, et al. Cross-sectional study of the association of cognitive function and hippocampal volume among healthy elderly adults[J]. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2014, 26(5): 280-287. DOI: 10.11919/j.issn.1002-0829.214036.
- [8] Elcombe EL, Lagopoulos J, Duffy SL, et al. Hippocampal volume in older adults at risk of cognitive decline: the role of sleep, vascular risk, and depression[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 44(4): 1279-1290. DOI: 10.3233/JAD-142016.
- [9] Biessels GJ, Reijmer YD. Brain changes underlying cognitive dysfunction in diabetes: what can we learn from MRI? [J]. *Diabetes*, 2014, 63(7): 2244-2252. DOI: 10.2337/db14-0348.
- [10] Benoit L, Dieu A, Fogueune M, et al. Experimental and clinical aspects of sevoflurane preconditioning and postconditioning to alleviate hepatic ischemia-reperfusion injury: a scoping review[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2340. DOI: 10.3390/ijms24032340.
- [11] Matsumura K, Ono M, Kitada A, et al. Structure-activity relationship study of heterocyclic phenylethenyl and pyridinylethenyl derivatives as tau-imaging agents that selectively detect neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease brains[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(18): 7241-7257. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00440.
- [12] Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, et al. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain[J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(3): 382-389. DOI: 10.1001/archneurol.2008.596.
- [13] 李在坡. 阿尔茨海默病患者脑脊液 tau 标志物含量与海马体积的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2012(24): 5379-5380. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2012.24.005.
- [14] Ge X, Zuo Y, Xie J, et al. A new mechanism of POCD caused by sevoflurane in mice: cognitive impairment induced by cross-dysfunction of iron and glucose metabolism[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(18): 22375-22389. DOI: 10.18632/aging.203544.
- [15] 刘超, 闵苏, 魏柯, 等. 2,6-二异丙基苯酚逆转嗅球切除抑郁模型大鼠电休克后的 Tau 蛋白过度磷酸化和认知障碍[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2012, 39(9): 893-909. DOI: 10.3724/SP.J.1206.2011.00483.
- [16] Herukka SK, Helisalmi S, Hallikainen M, et al. CSF Aβ42, Tau and phosphorylated Tau, APOE ε4 allele and MCI type in progressive MCI[J]. *Neurobiol Aging*, 2007, 28(4): 507-514. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.02.001.
- [17] 陈亚男, 郝廷磊. MicroRNAs 与阿尔茨海默病研究进展[J]. *济宁医学院学报*, 2019, 4(21): 42-46. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9760.2019.01.010.

(收稿日期 2024-01-15)

(本文编辑:石俊强)