

不同丙泊酚麻醉时间对老龄大鼠血浆和脑脊液炎症因子水平的影响

杜克信¹, 邱正国¹, 张静怡¹, 吴绪才²

(1. 西安医学院第二附属医院麻醉科, 陕西 西安 710038; 2. 西安交通大学附属红会医院麻醉科, 陕西 西安 710054)

【摘要】目的: 分析丙泊酚不同麻醉时间对老龄大鼠血浆和脑脊液炎症因子水平及认知功能的影响。**方法:** 选择 60 只健康雄性 SD 大鼠依照随机数字表法分为丙泊酚麻醉 2 h 组(A 组)、丙泊酚麻醉 4 h 组(B 组)和对照组(C 组)。A 组和 B 组大鼠均静脉输注 10 mg/kg 丙泊酚进行麻醉诱导, 分别给予 A 组和 B 组大鼠 24 mg/(kg·h) 静脉输注丙泊酚维持麻醉 2 h 和 4 h, 给予 C 组大鼠生理盐水处理。麻醉苏醒后 24 h 取各组大鼠 10 只进行 Morris 水迷宫测试, 记录各组大鼠逃避潜伏期和原平台象限停留时间百分比。A、B 组另外 10 只在麻醉苏醒后 24 h 立即处死, C 组另外 10 只大鼠在同样时间进行处死, 采集静脉血液和脑脊液, 检测白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-4、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、核因子 κ B(NF- κ B) 水平。**结果:** B 组大鼠血浆和脑脊液 IL-1 β 水平、血浆 IL-6 和 TNF- α 水平、脑脊液 NF- κ B 水平均明显高于 A 组和 C 组, 而血浆和脑脊液 IL-4 水平、脑脊液 IL-10 水平明显低于 A 组和 C 组($P < 0.05$)。B 组大鼠第 1 天至第 3 天 Morris 水迷宫测试逃避潜伏期和潜伏期内游泳距离明显长于 A 组和 C 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。B 组大鼠 Morris 水迷宫测试穿越原平台所在区域的次数和时间明显少于 A 组和 C 组($P < 0.05$)。**结论:** 丙泊酚麻醉能够引起老龄大鼠外周和中枢性炎症, 导致认知功能障碍。

【关键词】 丙泊酚; 麻醉时间; 老龄大鼠; 炎症因子; 认知功能

【中图分类号】 R971.2 **【文献标志码】** A

Effects of different propofol anesthesia time on the levels of inflammatory factors in plasma and cerebrospinal fluid of aged rats

DU Ke-xin¹, QIU Zheng-guo¹, ZHANG Jing-yi¹, WU Xu-cai²

(Department of Anesthesiology, 1. The Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710038; 2. Honghui Hospital Affiliated Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710054, Shaanxi, China)

【Abstract】Objective: To analyze the effects of propofol on the levels of inflammatory factors in plasma and cerebrospinal fluid and cognitive function in aged rats. **Methods:** 60 healthy male SD rats were randomly divided into three groups: group A, group B and group C. The rats in group A and group B were induced by intravenous infusion of 10 mg/kg propofol. The rats in group A and group B were maintained by infusion of 24 mg/(kg·h) propofol for 2 and 4 hours, respectively. Rats in group C were infused with the same volume of normal saline. Ten rats in each group were selected for Morris water maze test 24 hours after anesthesia recovery, and the escape latency and the percentage of original platform quadrant stay time were recorded. The other 10 rats in the three group were killed immediately 24 hours after anesthesia, venous blood and cerebrospinal fluid were collected, and the levels of IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α and NF- κ B in plasma were measured. **Results:** In group B, the levels of IL-1 β in plasma and CSF, IL-6 and TNF- α in plasma, and NF- κ B in CSF were significantly higher than those in group A and C, while the levels of IL-4 and IL-10 in plasma and CSF were significantly lower than those in group A and C ($P < 0.05$). The swimming distance of Morris water maze test both from the first day to the third day in group B was significantly longer than that in group A and C ($P < 0.05$). The times and time of Morris water maze test in the group B were significantly less than those in group A and C ($P < 0.05$). **Conclusion:** Propofol anesthesia can cause peripheral and central inflammation and cognitive dysfunction in aged rats.

【Key words】 Propofol; Anesthesia time; Aging rats; Inflammatory factors; Cognitive function

丙泊酚因起效快、诱导时间短、苏醒快, 且术后并发症较少在临床麻醉诱导和维持中应用广泛, 但

有研究^[1]表明, 丙泊酚能够通过调节海马 Tau 蛋白磷酸化引起术后认知功能障碍, 这在老年人群中更

易发生。另有研究^[2-3]显示,炎性因子水平变化在术后认知功能障碍发生中具有重要的作用。但目前尚缺乏丙泊酚麻醉维持时间对炎性因子水平和术后认知功能障碍影响的文献报道。本研究探讨了丙泊酚不同麻醉时间对老龄大鼠血浆和脑脊液炎性因子水平的影响,并采用 Morris 水迷宫测试分析大鼠认知功能的变化情况,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 选择 60 只 18 月龄的健康雄性 SD 大鼠,体质量 369 ~ 441 g,平均(388.3 ± 50.5)g,由重庆动物研究中心提供。所有动物进入实验动物房后在 25 ℃、12 h-12 h 明暗循环预饲养 1 周,以消除环境应激造成的影响。然后,采用随机数字表法将大鼠分为丙泊酚麻醉 2 h 组(A 组)、丙泊酚麻醉 4 h 组(B 组)和对照组(C 组),每组各 20 只。

1.1.2 试剂与仪器 丙泊酚(10mg/ml, AstraZeneca 公司,意大利);盐酸利多卡因凝胶(2%,北京紫竹药业有限公司);酶联免疫法定量检测试剂盒(南京森贝伽生物科技有限公司);尾静脉穿刺固定器(上海玉研科学仪器有限公司);电脑微量注射泵(AJ5803,上海安洁电子设备有限公司);Morris 水迷宫测试仪(上海软隆科技发展有限公司);酶标分析仪(MK3 型,ThermoFisher,美国)。

1.2 实验方法

1.2.1 动物麻醉 将所有大鼠置入尾静脉穿刺固定器内,将鼠尾根部静脉血管赶压至尾梢部,用盐酸利多卡因凝胶涂抹于拟穿刺部位,采用 24 号套管针进行尾静脉穿刺。待穿刺成功后,给予 A 组和 B 组大鼠缓慢推注 10 mg/kg 丙泊酚,翻正反射消失后 24 mg/(kg · h) 静脉输注丙泊酚维持麻醉, A 组大鼠维持麻醉 2 h, B 组大鼠维持麻醉 4 h。维持麻醉时通过调节丙泊酚输注速度将大鼠呼吸频率维持在 50 次/min 以上。给予 C 组大鼠生理盐水处理。

1.2.2 水迷宫测试 麻醉处理结束后随机取各组大鼠 10 只进行 Morris 水迷宫测试。训练开始第 1 d 将大鼠放入水中自由游泳和活动,以适应测试环境,减少应激。正式测试时将大鼠引导至水池第三象限的平台上,停留 20 s 后将其推入水中,让大鼠自行寻找平台,连续训练 3 d,每天训练 4 次,两次训练间隔 15 ~ 20 min。之后进行定位航行测试,每天上午固定时间将大鼠朝向池壁在标记好的入水点放入水中,记录大鼠在 120 s 内爬上平台并停留超过 10 s 所消耗的时间,即为逃避潜伏期;同时记录大鼠在此期间的游泳距离。以上测试连续进行 5 d,完成后的

第 2 天进行空间探索测试,将平台撤去,大鼠从第三象限入水,记录在 120 s 内大鼠穿越原平台所在区域的次数和穿越原平台所在区域的时间。

1.2.3 指标检测 参与 Morris 水迷宫测试之外的 A、B 组另外 10 只在麻醉苏醒后 24 h 立即处死, C 组另外 10 只大鼠在同样时间进行处死,采集血液和脑脊液,血液经 3 000 rpm 离心 10 min 后分离血浆,采用酶联免疫吸附法检测血浆和脑脊液中白细胞介素-1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)、白细胞介素-4(interleukin 4, IL-4)、白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)、白细胞介素-10(interleukin 10, IL-10)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)水平。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据处理和分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间平均体质量、炎性因子水平、逃避潜伏期时间、逃避潜伏期游泳距离、穿越原平台所在区域的次数和时间的比较采用单因素方差分析,以上指标两两比较进行 q 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组大鼠平均体质量比较

A 组、B 组和 C 组大鼠的平均体质量分别为(378.1 ± 42.5)g、(380.4 ± 41.7)g 和(379.4 ± 41.3)g,平均体质量比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 三组大鼠血浆和脑脊液炎性因子水平比较

三组大鼠血浆和脑脊液 IL-1 β 、IL-4, 血浆 IL-6、TNF- α 水平,脑脊液 IL-10、NF- κ B 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。B 组大鼠血浆和脑脊液 IL-1 β 水平、血浆 IL-6 和 TNF- α 水平、脑脊液 NF- κ B 水平均明显高于 A 组和 C 组,而血浆和脑脊液 IL-4 水平、脑脊液 IL-10 水平明显低于 A 组和 C 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。A 组和 C 组血浆和脑脊液中各炎性因子水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 三组大鼠 Morris 水迷宫测试逃避潜伏期比较

三组大鼠 Morris 水迷宫测试逃避潜伏期随训练期明显减少($P < 0.05$)。三组大鼠第 1 d 至第 3 d Morris 水迷宫测试逃避潜伏期比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。B 组大鼠第 1 天至第 3 天 Morris 水迷宫测试逃避潜伏期明显长于 A 组和 C 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。三组大鼠第 4 d 和第 5 d Morris 水迷宫测试逃避潜伏期比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 三组大鼠血浆和脑脊液 IL-1 β 、IL-6、IL-10、TNF- α 和 NF- κ B 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	IL-1 β		IL-4		IL-6		IL-10		IL- α		IL- κ B	
	血浆	脑脊液	血浆	脑脊液	血浆	脑脊液	血浆	脑脊液	血浆	脑脊液	血浆	脑脊液
A(n=10)	1439.2 \pm 325.9	269.3 \pm 52.5	34.8 \pm 7.3	83.6 \pm 13.8	92.7 \pm 19.5	215.8 \pm 24.3	63.9 \pm 15.8	97.4 \pm 21.5	5.4 \pm 0.9	16.5 \pm 6.3	5.9 \pm 1.1	4.3 \pm 1.2
B(n=10)	1062.8 \pm 210.4*#	1395.4 \pm 97.4*#	43.6 \pm 10.6*#	39.3 \pm 9.3*#	219.4 \pm 32.8*#	243.4 \pm 29.0	69.5 \pm 19.3	43.1 \pm 9.53*#	19.3 \pm 5.8*#	18.9 \pm 4.7	6.8 \pm 1.4	9.3 \pm 1.8*#
C(n=10)	1378.3 \pm 342.7	256.7 \pm 47.8	32.9 \pm 8.2	78.4 \pm 11.3	103.5 \pm 20.3	223.9 \pm 28.5	54.7 \pm 11.4	92.3 \pm 20.6	9.2 \pm 2.4	17.2 \pm 4.3	5.3 \pm 0.8	4.5 \pm 1.2

*P<0.05,与C组比较;#P<0.05,与A组比较。

表 2 三组大鼠 Morris 水迷宫测试逃避潜伏期比较 ($\bar{x} \pm s, \text{s}$)

组别	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
A(n=10)	60.2 \pm 4.1	39.8 \pm 3.9	27.5 \pm 2.7	21.1 \pm 2.1	16.4 \pm 1.6
B(n=10)	67.9 \pm 3.5*#	46.8 \pm 3.1*#	33.7 \pm 2.9*#	22.3 \pm 2.8	17.4 \pm 1.9
C(n=10)	57.5 \pm 3.8	38.8 \pm 4.0	27.1 \pm 3.1	21.3 \pm 2.3	16.7 \pm 1.8

*P<0.05,与C组比较;#P<0.05,与A组比较。

2.4 三组大鼠 Morris 水迷宫测试逃避潜伏期游泳距离比较

三组大鼠 Morris 水迷宫测试逃避潜伏期游泳距离随训练期显著减少 ($P < 0.05$)。3 组大鼠第 1 天至第 3 天 Morris 水迷宫测试逃避潜伏期游泳距离比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),B 组大鼠第 1 天至第 3 天 Morris 水迷宫测试逃避潜伏期游泳距离明显长于 A 组和 C 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。三组大鼠第 4 天和第 5 天 Morris 水迷宫测试逃避潜伏期游泳距离比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 三组大鼠 Morris 水迷宫测试逃避潜伏期游泳距离比较 ($\bar{x} \pm s, \text{cm}$)

组别	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
A(n=10)	251.7 \pm 19.5	223.9 \pm 15.9	190.2 \pm 17.1	161.9 \pm 14.3	146.5 \pm 13.2
B(n=10)	289.4 \pm 16.3*#	250.8 \pm 18.5*#	220.6 \pm 16.9*#	166.8 \pm 15.7	149.2 \pm 15.1
C(n=10)	244.5 \pm 21.4	218.6 \pm 14.8	187.9 \pm 16.5	160.7 \pm 15.2	147.3 \pm 14.6

*P<0.05,与C组比较;#P<0.05,与A组比较。

2.5 三组大鼠 Morris 水迷宫测试穿越原平台所在区域的次数和时间比较

三组大鼠 Morris 水迷宫测试穿越原平台所在区域的次数和时间比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);B 组大鼠穿越原平台所在区域的次数和时间明显少于 A 组和 C 组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 三组大鼠 Morris 水迷宫测试穿越原平台所在区域的次数和时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	穿越次数 (次)	穿越时间 (s)
A(n=10)	6.8 \pm 1.4	31.8 \pm 6.5
B(n=10)	4.7 \pm 0.9*#	19.4 \pm 4.8*#
C(n=10)	7.1 \pm 1.2	32.9 \pm 7.1

*P<0.05,与C组比较;#P<0.05,与A组比较。

3 讨论

术后认知功能障碍是老年患者在经历大型手术

之后常见的一种神经系统并发症,可表现为定向障碍、语言障碍、记忆障碍等^[4]。研究^[5-6]表明,老年手术者发生术后认知功能障碍与其年龄、麻醉、手术方式的具有密切关系。一项荟萃分析^[7]结果表明,全身麻醉较其他麻醉方式更易引起术后认知功能障碍。丙泊酚是一种在全身麻醉中被广泛应用的新型麻醉药物,临床实践结果表明采用丙泊酚麻醉可能引起老年患者非心脏手术术后早期的认知功能障碍。刘馨烛等^[8]研究表明,丙泊酚能够通过增强 γ -氨基丁酸能神经元活性,降低谷氨酸能神经元活性来降低学习和记忆神经元的功能,进而认知功能障碍。研究^[9]表明,认知功能障碍与血管性损伤、炎症具有直接关系,且随着炎症程度加重,认知功能障碍越明显。甘果等^[10]研究认为,长时间腹腔注射丙泊酚可损害小鼠学习记忆能力,导致遗忘作用,而且当给药时间超过 10 d 时,小鼠腹部感染和死亡的发生率显著增加。一项关于丙泊酚应用于短时胃镜检查的临床研究结果显示,丙泊酚不仅可以提供较好的镇痛效果,而且低剂量丙泊酚多患者认知功能影响作用较小^[11]。对于一些重症大型手术患者或者需要长期镇静患者,丙泊酚的使用时间长短是否会导致患者出现认知功能障碍值得关注。目前,关于研究丙泊酚长时间和短时间麻醉对于老年患者术后认知功能障碍的相关文献较少,多数文献的研究方向均集中在不同剂量丙泊酚或丙泊酚联合其他药物对患者认知的影响,因此本实验分析了丙泊酚不同麻醉时间对老龄大鼠认知功能和对血浆和脑脊液炎症因子水平的影响。

IL-1 β 、IL-6、TNF- α 为促炎细胞因子,其水平升高,尤其是脑脊液中水平升高可引起海马长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 抑制,进而造成认知功能障碍。TNF- α 能够诱导谷氨酰胺神经兴奋毒性损伤,抑制海马神经元发生,易化外周炎症因子浸润,扩大神经系统炎症级联反应。IL-4、IL-10 为抗炎细胞因子,可抑制外周炎症和神经炎症。NF- κ B 是炎症介质和抗炎介质释放通路中的关键点,NF- κ B 水平升高提示炎症反应加重^[12]。本研究结果表明,B 组大鼠血浆和脑脊液 IL-1 β 水平、血浆 IL-6 和 TNF- α 水平、脑脊液 NF- κ B 水平均明显高于

A组和C组,而血浆和脑脊液IL-4水平、脑脊液IL-10水平明显低于A组和C组。A组和C组血浆和脑脊液中各炎性因子水平比较,差异无统计学意义,说明丙泊酚麻醉维持4h后,大鼠血浆和脑脊液中IL-1 β 水平、血浆IL-6和TNF- α 水平显著增加,血浆和脑脊液IL-4水平、脑脊液IL-10水平明显降低,造成老龄大鼠外周和中枢炎症,但是丙泊酚麻醉维持2h则对老龄大鼠炎症因子水平影响作用较小,提示丙泊酚短时间(2h)麻醉维持不会造成老龄大鼠术后外周和中枢炎症。目前,关于IL-1 β 诱发术后认知功能障碍的动物实验报道较多,并认为IL-1 β 可通过以下多种机制参与术后认知障碍的发生:(1)直接抑制海马LTP或者通过减少大脑内源性神经营养因子水平间接抑制海马LTP^[13];(2)提高 γ -氨基丁酸水平抑制神经元突触活性进而抑制海马神经元功能^[14];(3)过度激活谷氨酸N-甲基-D-天冬氨酸受体介导的神经退行性变^[15];(4)上调神经元NF- κ B相关核复合体表达,促进 β 淀粉样蛋白前体表达^[16]。IL-6能够提高胆碱酯酶活性,降低乙酰胆碱水平降低大鼠学习记忆能力^[17]。秦起等^[18]研究表明白藜芦醇能够降低老年大鼠术后海马组织中TNF- α 、IL-1 β 水平,进而缩短了术后Morris水迷宫测试逃避潜伏期,延长目标象限活动时间。本研究中,B组大鼠较A组和C组发生外周和中枢炎症,这可能是造成认知功能障碍的机制之一。提示,丙泊酚较长时间麻醉维持(4h)能够造成老龄大鼠一定程度的外周和中枢炎症。

Morris水迷宫测试是评估啮齿类动物空间学习和记忆能力的经典实验,广泛用于学习记忆、认知功能、老年痴呆、衰老等领域的研究^[19]。Morris水迷宫测试中逃避潜伏期能够反映空间认知学习能力,原平台区域停留时间和次数则反映大鼠记忆储存和重现能力。本研究结果表明,B组大鼠第1天至第3天Morris水迷宫测试逃避潜伏期和潜伏期内游泳距离明显长于A组和C组,穿越原平台所在区域的次数和时间明显少于A组和C组。提示丙泊酚麻醉维持4h能够造成老龄大鼠一定程度的认知功能障碍。

综上,丙泊酚麻醉维持较长时间能够造成老龄大鼠外周和中枢炎症,并引起认知功能障碍。本研究未对丙泊酚与炎症因子表达的相关性进行分子水平的研究,还需进行离体细胞培养进行更深层次的研究和分析。

参考文献

[1] 陈一萌,王海云,王红柏,等. 丙泊酚/七氟醚不同配伍麻醉对

轻度认知功能障碍老年患者术后认知功能的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2017,37(9):1087-1090.

- [2] 赵爽,刘欣,石娜,等. 非急性期脆弱脑功能患者术后认知功能异常与炎症反应的关系[J]. 中华麻醉学杂志,2018,38(9):1034-1037.
- [3] Li YC, Xi CH, An YF, *et al.* Perioperative inflammatory response and protein S-100 β concentrations-relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients[J]. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*,2012,56(5):595-600.
- [4] 刘欢,顾小萍. 术后认知功能障碍的研究进展[J]. 安徽医药,2018,22(11):2074-2077.
- [5] 陈政文,丁顺才,张玲. 全麻老年患者术后认知功能障碍的危险因素[J]. 中华麻醉学杂志,2013,33(1):31-33.
- [6] 章放香,宁俊平,邱冰,等. 不同麻醉老年患者术后认知功能障碍发生的比较[J]. 中华麻醉学杂志,2013,33(2):188-190.
- [7] Mason SE, Noel-Storr A, Ritchie CW. The Impact of General and Regional Anesthesia on the Incidence of Post-Operative Cognitive Dysfunction and Post-Operative Delirium: A Systematic Review with Meta-Analysis[J]. *J Alzheim Dis*,2010,22(3):67-79.
- [8] 刘馨烛,陈斌,朱莎莎. 丙泊酚麻醉对患者短期记忆的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2011,27(1):54-56.
- [9] 张新科,司小萌,郭培霞. 右美托咪定对老年病人胃癌根治术后炎症因子及认知功能的影响[J]. 安徽医药,2019,23(11):2266-2270.
- [10] 甘果,袁力勇,蒋月明,等. 川芎嗪改善长时间丙泊酚所致遗忘小鼠的记忆能力[J]. 中华中医药学刊,2012,30(5):1045-1048.
- [11] 冉茂荣,侯景利,巩固,等. 不同剂量丙泊酚对老年无痛胃镜检查认知功能的影响[J]. 四川学,2012,33(2):323-324.
- [12] 王羲凤,魏根,张列亮,等. 术前睡眠剥夺对术后认知功能障碍老龄小鼠海马TLR4/NF- κ B信号通路的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2019,39(1):36-39.
- [13] Han T, Qin YY, Mou CZ, *et al.* Seizure induced synaptic plasticity alteration in hippocampus is mediated by IL-1 β receptor through PI3K/Akt pathway[J]. *Am J Transl Res*,2016,8(10):4499-4509.
- [14] Avramescu S, Wang DS, Lecker I, *et al.* Inflammation Increases Neuronal Sensitivity to General Anesthetics[J]. *Anesthesi*,2015,124(2):417-427.
- [15] 高振勇,杨平,黄庆军. 中枢白细胞介素-1 β 与N-甲基-D-天冬氨酸受体在中枢神经系统损伤中的作用[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2012,21(10):958-960.
- [16] Shi S, Liang D, Chen Y, *et al.* Gx-50 reduces β -amyloid-induced TNF- α , IL-1 β , NO and PGE2 expression and inhibits NF- κ B signaling in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Eur J Immunol*,2015,46(3):665-676.
- [17] Tran-Minh C, Pandey PC, Kumaran S. Studies on acetylcholine sensor and its analytical application based on the inhibition of cholinesterase[J]. *Bios & Bioel*,2019,5(6):461-471.
- [18] 秦起,李芮,曾庆繁. 白藜芦醇对老年大鼠术后认知功能的影响[J]. 贵州医科大学学报,2019,44(4):61-64,86.
- [19] 曾慧,邓华聪,谢晶,等. 阿司匹林对糖尿病脑病大鼠认知功能及海马IGF-1R/p-IGF-1R表达的影响[J]. 第二军医大学学报,2015,36(2):142-146.

(收稿日期:2020-01-05)

学术编辑:杨小霖)