

七氟烷对小鼠空间记忆能力和海马组织BDNF、TrkB表达的影响

许坤^{1*}, 辛怡纯¹, 陈 恩¹, 陆志俊^{2#} (1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院麻醉科, 上海 200020; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院麻醉科, 上海 200025)

中图分类号 R338.64; R614.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)14-1953-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.14.19

摘要 目的: 研究七氟烷对小鼠空间记忆能力和海马组织中脑源性神经营养因子(BDNF)、酪氨酸激酶B(TrkB)表达的影响。方法: 将54只C57BL/6小鼠随机分为麻醉组和对照组, 每组27只。上述2组又分别分为麻醉后第1 d(第一阶段)、第7 d(第二阶段)、第28 d(第三阶段)3个亚组, 每亚组9只。麻醉组小鼠置于麻醉箱中, 给予七氟烷(初始体积分数为5%, 维持1 min, 后降至2.5%, 维持120 min), 完成麻醉后复苏; 对照组小鼠始终给予纯氧。每阶段均进行Morris水迷宫实验, 每阶段结束后分别采用聚合酶链式反应法、酶联免疫吸附法测定海马组织中BDNF、TrkB mRNA和蛋白表达水平。结果: 与对照组比较, 第一阶段麻醉组小鼠平台象限停留时间显著延长, 平台象限停留时间百分比显著升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 穿越平台次数差异无统计学意义($P > 0.05$); 第二、三阶段麻醉组小鼠平台象限停留时间、平台象限停留时间百分比、穿越平台次数差异均无统计学意义($P > 0.05$)。3个阶段中, 麻醉组小鼠海马组织中BDNF、TrkB mRNA和蛋白表达水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 七氟烷麻醉可增强麻醉后早期小鼠空间记忆能力, 且不影响其海马组织中BDNF和TrkB的合成。

关键词 七氟烷; 小鼠; 空间记忆; Morris水迷宫; 脑源性神经营养因子; 酪氨酸激酶B

Effects of Sevoflurane on Spatial Memory Ability and Expression of BDNF and TrkB in Mice Hippocampus

XU Kun¹, XIN Yichun¹, CHEN Ken¹, LU Zhijun² (1. Dept. of Anesthesiology, Luwan Branch, the Affiliated Ruijin Hospital of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200020, China; 2. Dept. of Anesthesiology, the Affiliated Ruijin Hospital of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of sevoflurane on spatial memory ability and expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and tyrosine kinase B (TrkB) in hippocampus of mice. METHODS: A total of 54 C57BL/6 mice were randomly divided into anesthesia group and control group, with 27 mice in each group. Above 2 groups were divided into first day (first stage), seventh day (second stage), twenty-eighth day (third stage) sub-groups after anaesthesia, with 9 mice in each. In anesthesia group, mice were placed in a narcotic box, given sevoflurane 5% for 1 min and then decreased to 2.5% for 120 min; mice recovered after anaesthesia completion. In control group, mice were always given pure oxygen. Morris water maze test was conducted in each stage. mRNA and protein expression levels of BDNF and TrkB in mice hippocampus were determined by PCR and ELISA after each stage. RESULTS: Compared with control group, platform quadrant and retention time of mice was prolonged significantly in first stage of anesthesia group, and the percentage of platform quadrant time was increased significantly, with statistical significance ($P < 0.05$), but there was no significant change in the times of crossing platform ($P > 0.05$). In second and third stage, there was no significant change in platform quadrant and retention time, the percentage of platform quadrant time or the times of crossing platform in anesthesia group ($P > 0.05$). There was no significant change in mRNA and protein expression levels of BDNF and TrkB in mice hippocampus of anesthesia group ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Sevoflurane anesthesia can strengthen spatial memory ability of mice in the early stage after anesthesia, but does not influence the generation of BDNF and TrkB in hippocampus.

KEYWORDS Sevoflurane; Mice; Spatial memory; Morris water maze; Brain-derived neurotrophic factor; Tyrosine kinase B

出版社, 2007: 430-441.

- [10] 闫研, 殷果, 刘凯双, 等. 近红外光谱法快速鉴别三九胃泰颗粒及其水分定量分析[J]. 中国药房, 2016, 27(18): 2551-2554.
- [11] 张迪文, 白雁, 谢彩侠. 近红外光谱法快速测定女贞子药材中女贞苷的含量[J]. 中国药房, 2016, 27(36): 5140-

5143.

- [12] 朱静毅, 应忠良, 闻珺毓. 近红外光谱分析技术在药品质量控制中的应用[J]. 中国药房, 2009, 20(7): 550-554.
- [13] 阮治纲, 李彬. 近红外光谱分析技术的原理及在中药材中的应用[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(2): 408-412.
- [14] 江燕, 杨眉, 张学博, 等. 中药饮片近红外光谱水分定量模型的研究[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(9): 1572-1577.
- [15] 马晓青, 蔡皓, 刘晓, 等. 近红外光谱在中药鉴别和质量控制中的应用[J]. 中国药房, 2012, 23(7): 661-663.

* 主治医师。研究方向: 全身麻醉与记忆。E-mail: kunny_xu@icloud.com

通信作者: 主任医师, 博士。研究方向: 全身麻醉与记忆。电话: 021-63864050

(收稿日期: 2017-11-27 修回日期: 2018-01-03)
(编辑: 张 静)

吸入麻醉药能影响患者麻醉后的记忆能力,这也是引起术后认知功能障碍(POCD)的主要原因之一^[1-3]。七氟烷是临床中广泛应用的吸入麻醉药,动物实验已发现临床麻醉量的七氟烷能抑制小鼠对新事物的记忆能力^[4],这可能与海马组织的记忆形成和储存功能受到抑制有关^[5]。而Alkire MT等^[6]却发现,在逃避抑制实验中七氟烷(0.11%)能显著提高大鼠的恐惧记忆能力。

以往研究发现,全身麻醉药物(异氟醚、咪唑安定等)具有诱导神经元凋亡的作用,进而可抑制实验动物的学习记忆能力,其原因与脑源性神经营养因子(BDNF)及其受体酪氨酸激酶B(TrkB)相关^[7]。而BDNF是决定记忆能力的重要因素^[8],通过对基因敲除小鼠的研究发现,海马组织中BDNF表达较低的小鼠在Morris水迷宫实验中对平台位置的记忆能力较弱^[9]。七氟烷对记忆能力的影响是否亦与BDNF有关目前尚不清楚。鉴于此,本研究观察了临床麻醉量(2.5%)的七氟烷对小鼠空间记忆能力及其海马组织中BDNF、TrkB表达的影响,以期阐明七氟烷对记忆能力影响的作用机制提供参考。

1 材料

1.1 仪器

SpectraMax 190型微孔板检测系统(美国MD公司);GZX-970MBE型电热鼓风箱(上海博迅实业有限公司);9700PCR型扩增仪(美国ABI公司);Dolphin-Doc114102型凝胶成像系统(美国Wealtec公司);Ultrasp2100型紫外分光光度仪(美国Amersham Bioscience公司);DY602S型稳流稳压电泳仪(南京大学仪器厂);DigBehv-MG型Morris水迷宫、Morris水迷宫动物行为分析系统2.0版(上海吉量软件科技有限公司);QIAGEN TissueLyser II型高通量组织研磨器(德国Retsch公司)。

1.2 药品与试剂

七氟烷(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:1001563);小鼠BDNF酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(批号:EK0309100512)、小鼠TrkB ELISA试剂盒(批号:EK0849091152)均购自武汉博士德生物工程有限公司;鼠白血病逆转录酶(M-MLV)、RNA酶抑制剂(美国Promega公司);二喹啉甲酸法(BCA)蛋白定量分析试剂盒[赛默飞世尔科技(中国)有限公司,批号:091150123];TaqMan基因表达聚合酶链反应法(PCR)MIX(批号:4369510_ml)、BDNF基因表达探针(批号:Mn01334042_ml)、TrkB基因表达探针(批号:Mn00435422_ml)、小鼠 β -action内参引物(批号:4352933E)均购自美国ABI公司;二氧化钛、戊巴比妥钠(分析纯,国药集团化学试剂有限公司)。

1.3 动物

C57BL/6小鼠54只,♂,9~10周龄,体质量27~29g,购自南京大学模型动物研究所,动物生产合格证号:SCXK(苏)2010-0001,动物使用许可证号:SYXK(沪)

2008-0001。小鼠饲养于22℃恒温动物房,每12h光照与黑暗交替(光照时间7:00-19:00),自由饮水和饮食。期间应避免小鼠受到异常惊扰而产生应激反应。

2 方法

2.1 分组与麻醉

将54只C57BL/6小鼠随机分为麻醉组和对照组,每组27只。上述两组小鼠又分别分为麻醉后第1d(第一阶段)、第7d(第二阶段)、第28d(第三阶段)3个亚组,每亚组9只。麻醉组小鼠置于麻醉箱中,给予七氟烷(初始体积分数为5%,维持1min,后降至2.5%,维持120min),完成麻醉后复苏;对照组小鼠始终给予纯氧。

2.2 小鼠空间记忆能力考察

Morris水迷宫实验包含4d训练实验和1d探索实验。实验用水槽为圆形,直径122cm,分为4个象限,在第II象限中央设圆形平台,直径10cm,以透明有机玻璃制成,位于水平面下0.8cm左右,水中加入白色染料(二氧化钛),水温保持在22~24℃。在训练期间每只小鼠每天从4个不同起点入水训练4次,每次入水时间最长不超过2min,如果小鼠在2min内无法找到平台,则人为诱导小鼠到达平台;每次训练完毕后均让小鼠在平台上停留15s,以加深对空间线索的记忆。

末次水迷宫训练结束24h后进行探索实验。第II象限的平台被拆除,小鼠从一个新起点入水,对平台位置进行搜索。入水时间限定1min,记录小鼠穿越平台次数、平台象限停留时间和平台象限停留时间百分比。

2.3 小鼠海马组织中BDNF、TrkB mRNA表达水平检测

每阶段空间记忆能力考察结束后,小鼠腹腔注射1.5%戊巴比妥钠250 μ L进行麻醉,去除颅骨,剥离海马组织并于-80℃下保存,一半用于提取总RNA,另一半用于检测BDNF、TrkB蛋白表达水平。采用PCR法检测小鼠海马组织中BDNF、TrkB mRNA表达水平。取处于对数期细胞,按 1×10^7 L⁻¹密度,每孔2.5mL接种于6孔板中,以Trizol法提取总RNA,逆转录合成cDNA,以 β -actin引物为内参。PCR条件:95℃预变性1min,95℃变性15s,58℃退火20s,72℃延伸20s,循环40次;72℃延伸5min终止反应。读取循环阈值(C_t值),以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示目的基因mRNA的表达水平($-\Delta\Delta C_t$ 计算公式: $-\Delta\Delta C_{t,XY} = C_{t,XY} - C_{t,\beta\text{-actin}Y} - C_{t,X\text{对照}}$,其中X为基因,Y为处理因素)^[10]。以BDNF/ β -actin、TrkB/ β -actin比值分别代表各自mRNA相对表达水平。各组设3个复孔,实验重复3次。

2.4 小鼠海马组织中BDNF、TrkB蛋白表达水平检测

采用ELISA法检测小鼠海马组织中BDNF、TrkB蛋白表达水平。取处于对数生长期细胞,按 1×10^7 L⁻¹密度、每孔2.5mL接种于6孔板中。设置空白孔、待测样品孔进行加样,温育30min,用30倍浓缩液稀释后进行洗涤,每孔加入酶标试剂后再温育30min,重复洗涤后加入显色剂显色15min,加入终止液终止反应。以空白孔调零,于450nm波长处检测各孔的吸光度(OD)值。

以标准物的浓度为横坐标、OD 值为纵坐标,进行线性回归,根据回归方程计算相应浓度。采用 BCA 蛋白定量法检测小鼠海马组织中总蛋白含量,以每 1 mg 总蛋白中 BDNF、TrkB 蛋白含量分别代表各自蛋白相对表达水平。各组设 3 个复孔,实验重复 3 次。

2.5 统计学方法

采用 SPSS 11.5 软件对所得数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析进行组间数据比较;非参数资料采用 Mann-Whitney *U* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 动物死亡情况

第一阶段麻醉组有 1 只小鼠因死亡被剔除。

3.2 两组小鼠空间记忆能力比较

第一阶段,与对照组比较,麻醉组小鼠平台象限停留时间显著延长,平台象限停留时间百分比显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);穿越平台次数差异无统计学意义($P > 0.05$)。第二、三阶段,两组小鼠穿越平台次数、平台象限停留时间、平台象限停留时间百分比比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。实验动物运动轨迹图见图 1;两组小鼠穿越平台次数、平台象限停留时间和平台象限停留时间百分比比较见表 1。

3.3 两组小鼠海马组织中 BDNF、TrkB mRNA 表达水平比较

3 个阶段中,两组小鼠海马组织中 BDNF、TrkB mRNA 表达水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 2。

表 1 两组小鼠穿越平台次数、平台停留时间和停留时间百分比比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison on times of crossing platform, platform quadrant time and percentage of platform time in 2 groups($\bar{x} \pm s$)

指标	第一阶段		第二阶段		第三阶段	
	麻醉组(n=8)	对照组(n=9)	麻醉组(n=9)	对照组(n=9)	麻醉组(n=9)	对照组(n=9)
穿越平台次数,次	2.38 ± 0.60	2.00 ± 0.60	2.33 ± 0.44	2.00 ± 0.41	2.89 ± 0.70	3.11 ± 0.56
平台象限停留时间,s	20.17 ± 3.35*	13.39 ± 2.69	23.13 ± 4.23	19.48 ± 3.35	22.31 ± 3.87	25.99 ± 4.33
平台象限停留时间百分比,%	33.01 ± 5.26*	22.32 ± 3.23	38.54 ± 7.05	32.48 ± 5.59	37.22 ± 6.45	43.36 ± 7.24

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control group,* $P < 0.05$

表 2 两组小鼠海马组织中 BDNF、TrkB mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison on mRNA expression levels of BDNF and TrkB in 2 groups($\bar{x} \pm s$)

指标	第一阶段		第二阶段		第三阶段	
	麻醉组(n=8)	对照组(n=9)	麻醉组(n=9)	对照组(n=9)	麻醉组(n=9)	对照组(n=9)
BDNF mRNA	0.89 ± 0.06	0.95 ± 0.04	1.21 ± 0.08	1.01 ± 0.05	1.23 ± 0.15	1.02 ± 0.07
TrkB mRNA	0.95 ± 0.04	1.01 ± 0.05	1.08 ± 0.08	1.03 ± 0.10	1.16 ± 0.22	1.02 ± 0.08

3.4 两组小鼠海马组织中 BDNF、TrkB 蛋白表达水平比较

3 个阶段中,两组小鼠海马组织中 BDNF、TrkB 蛋白表达水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 3。

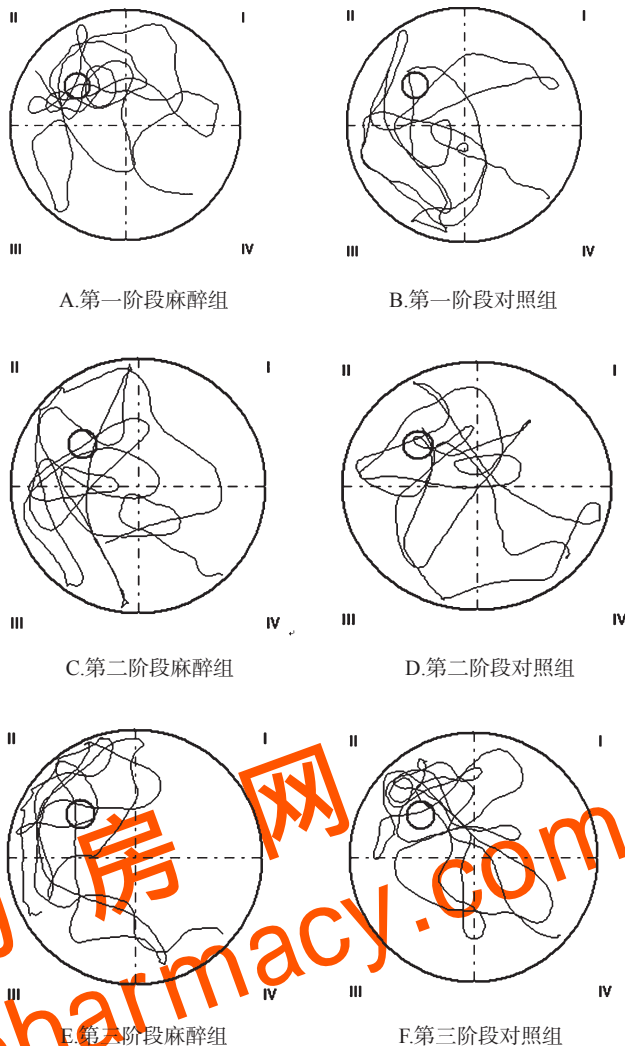


图 1 实验动物运动轨迹图

Fig 1 Morris experiment trajectories

4 讨论

本实验结果显示,七氟烷麻醉结束后早期(第一阶段),小鼠对空间位置的记忆能力增强,表现为麻醉组小鼠平台象限停留时间显著延长和平台象限停留时间百分比显著升高。但是,七氟烷麻醉结束后的中后期(第

表3 两组小鼠海马组织中BDNF、TrkB蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s$)Tab 3 Comparison on protein expression levels of BDNF and TrkB in 2 groups($\bar{x} \pm s$)

指标	第一阶段		第二阶段		第三阶段	
	麻醉组(n=8)	对照组(n=9)	麻醉组(n=9)	对照组(n=9)	麻醉组(n=9)	对照组(n=9)
BDNF蛋白	640.17 ± 36.80	754.45 ± 54.57	966.05 ± 98.13	1 182.88 ± 63.59	864.50 ± 111.06	996.27 ± 39.20
TrkB蛋白	83.98 ± 8.80	95.38 ± 9.25	120.98 ± 9.55	116.22 ± 9.80	108.66 ± 9.38	103.78 ± 5.30

二、三阶段),麻醉组小鼠的空间记忆能力已经恢复到正常水平。同时,七氟烷麻醉并不影响小鼠海马组织中BDNF、TrkB的mRNA和蛋白表达。

全身麻醉可能引起患者术后早期认知功能障碍,主要涉及学习和记忆能力。吸入麻醉药,包括安氟醚、异氟醚和七氟烷等,是全身麻醉中的主要候选药品^[11],但它们对记忆能力的影响目前仍然有很大争议。Culley DJ等^[12]发现,在异氟醚麻醉结束后24 h对大鼠进行12臂星形迷宫训练,大鼠的记忆能力显著下降。而Komatsu H等^[13]用安氟醚进行类似实验时却发现小鼠的记忆能力显著提高。以上研究结果提示,不同的吸入麻醉药对学习记忆的影响可能不同。七氟烷对记忆能力的影响,目前也没有统一的认识。Wiklund A等^[14]发现七氟烷(2.6%)能抑制小鼠对新事物的记忆能力。在本实验中,笔者选择了临床所用的麻醉量2.5%。本研究结论与上述文献不同的可能原因为:(1)七氟烷的用量不同;(2)所研究的记忆能力种类不同,不同类型的记忆能力与大脑不同部位的功能相关。

吸入麻醉药对记忆能力的中远期影响是否存在,也尚无肯定的结论。以往研究发现,异氟烷麻醉后,实验动物的记忆能力改变可能维持2个月^[14]。而本研究结果却发现,七氟烷麻醉后第7 d和第28 d的小鼠在Morris水迷宫实验中的空间记忆能力与对照组小鼠没有显著差异。这两个研究中的吸入麻醉药品种不同,可能是导致实验结果不同的原因。此方面还需进一步研究。

记忆的形成和储存过程中BDNF起重要作用。实验发现,BDNF基因敲除小鼠的海马组织神经细胞无法形成长时程动作电位(LTP),而给予外源性BDNF后,能恢复小鼠LTP^[15]。TrkB是BDNF的受体,BDNF与TrkB结合后,可以增强兴奋型神经递质谷氨酸的突触传递,并上调N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体数量,进而调控记忆的形成和储存^[15]。记忆的长期维持与记忆形成属于两个不同阶段。以往研究认为,海马组织并不参与记忆的长期维持,在海马组织中形成的记忆将转移至大脑皮层形成稳定的记忆痕迹,使记忆能得到长期维持^[15]。但Bekinschtein P等^[16]研究发现,在逃避抑制实验中大鼠对恐惧记忆的长期维持需要海马组织BDNF的参与,这一阶段大鼠海马组织中BDNF mRNA表达显著增强,而抑制其BDNF的合成会干扰恐惧记忆的维持。

全身麻醉对中枢神经系统的损伤可能与神经营养因子有关^[16-7]。作为一种常用的吸入麻醉药,七氟烷对

BDNF/TrkB系统的影响,目前还缺乏研究。本实验首次观察了七氟烷对小鼠BDNF/TrkB系统的影响。研究结果显示,七氟烷麻醉结束后,无论早期还是中后期,BDNF、TrkB蛋白表达水平均未显著改变。这说明,七氟烷对小鼠的记忆增强作用与海马组织中BDNF、TrkB的合成无关,可能通过其他途径发挥作用。学习和记忆能力不仅受到BDNF/TrkB系统的调节,还与胆碱能受体和去甲肾上腺素能神经递质有关^[17-18]。吸入麻醉药能增加去甲肾上腺素的基础释放量^[19],而去甲肾上腺素可能参与乙酰胆碱对LTP和突触可塑性的调节机制。Murai T等^[20]发现,毒蕈碱样乙酰胆碱受体抑制剂(1 mg/kg)能降低CD1小鼠对物体位置的记忆能力,而胆碱酯酶抑制剂(3 mg/kg)则能显著提高CD1小鼠对物体位置的记忆能力。其机制可能与乙酰胆碱引起的去甲肾上腺素释放有关。还有研究表明,刺激海马组织的乙酰胆碱受体能引起去甲肾上腺素释放增加,并增强LTP^[21]。此外,麻醉时的脑内某些离子通道的变化与睡眠时十分接近^[22],因此,麻醉组小鼠在水迷宫训练前有过一个良好的睡眠过程,这也可能改善其神经细胞的记忆能力^[23]。这些原因是否与本实验结果有关,仍有待更深入的研究。

本实验设计仍有局限。临床全身麻醉以复合麻醉(多种药物联合应用)为主,一般不会仅使用七氟烷,因此,本实验结果并不能全面反映临床麻醉的实际情况。为更好地了解全身麻醉与POCD发生的关系,还需要一个设计良好的大样本临床研究进一步揭示。

参考文献

- [1] CAO L, LI L, LIN D, et al. Isoflurane induces learning impairment that is mediated by interleukin 1 β in rodents [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e51431.
- [2] ZHANG B, TIAN M, ZHEN Y, et al. The effects of isoflurane and desflurane on cognitive function in humans[J]. *Anesth Analg*, 2012, 114(2):410-415.
- [3] KULASON K, NOUCHI R, HOSHIKAWA Y, et al. Indication of cognitive change and associated risk factor after thoracic surgery in the elderly: a pilot study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9(12):396-402.
- [4] WIKLUND A, GRANON S, FAURE P, et al. Object memory in young and aged mice after sevoflurane anesthesia [J]. *Neuroreport*, 2009, 20(18):1419-1423.
- [5] LEE JL, EVERITT BJ, THOMAS KL. Independent cellular process for hippocampal memory consolidation and reconsolidation[J]. *Science*, 2004, 304(5672):839-843.
- [6] ALKIRE MT, GORSKI LA. Relative amnesic potency of

- five inhalational anesthetics follows the Meyer-Overton rule[J]. *Anesthesiology*, 2004, 101(2):417-29.
- [7] YUAN JH, PAN F, CHEN J, et al. Neuroprotection by plumbagin involves BDNF-TrkB-PI3K/Akt and ERK1/2/JNK pathways in isoflurane-induced neonatal rats[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2017, 69(7):896-906.
- [8] JEON YK, HA CH. The effect of exercise intensity on brain derived neurotrophic factor and memory in adolescents[J]. *Environ Health Prev Med*, 2017, 22(1):27-36.
- [9] NAKAJO Y, MIYAMOTO S, NAKANO Y, et al. Genetic increase in brain-derived neurotrophic factor levels enhances learning and memory[J]. *Brain Res*, 2008, 1241(1):103-109.
- [10] LIVAK KJ, SCHMITTGEN TD. Analysis of relative expression data using real-time quantitative PCR and $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method[J]. *Methods*, 2001, 25(2):402-408.
- [11] 杨秀林, 徐振宇, 虞斌, 等. 地氟烷与七氟烷用于老年患者麻醉的效果比较[J]. *中国药房*, 2015, 26(32):4540-4542.
- [12] CULLEY DJ, BAXTER MG, YUKHANANOV R, et al. Long-term impairment of acquisition of a spatial memory task following isoflurane-nitrous oxide anesthesia in rats[J]. *Anesthesiology*, 2004, 100(2):309-314.
- [13] KOMATSU H, NOGAYA J, KURATANI D, et al. Repetitive post-training exposure to enflurane modified spatial memory in mice[J]. *Anesthesiology*, 1998, 89(5):1184-1190.
- [14] CULLEY DJ, BAXTER M, YUKHANANOV R, et al. The memory effect of general anesthesia persist for weeks in young and aged rats[J]. *Anesth Analg*, 2003, 96(1):104-109.
- [15] GHOSH A, CAREW SJ, CHEN X, et al. The Role of L-type calcium channels in olfactory learning and its modulation by norepinephrine[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11(12):394-401.
- [16] BEKINSCHTEIN P, CAMMAROTA M, IGAZ LM. Persistence of long-term memory storage requires a late protein synthesis-and BDNF-dependent phase in the hippocampus[J]. *Neuron*, 2007, 53(2):261-277.
- [17] CLEWETT D, SAKAKI M, NIELSEN S, et al. Noradrenergic mechanisms of arousal's bidirectional effects on episodic memory[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2017, 137(1):1-14.
- [18] ATUCHA E, VUKOJEVIC V, FORNARI RV, et al. Noradrenergic activation of the basolateral amygdala maintains hippocampus-dependent accuracy of remote memory[J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2017, 114(34):9176-9181.
- [19] WESTPHALEN RI, GOMEZ RS, Hemmings HC. Nicotinic receptor-evoked hippocampal norepinephrine release is highly sensitive to inhibition by isoflurane[J]. *Br J Anaesth*, 2009, 102(3):355-360.
- [20] MURAI T, OKUDA S, TANAKA T, et al. Characteristic of object location memory in mice: behavioral and pharmacological studies[J]. *Physiol Behavior*, 2007, 90(2):116-124.
- [21] CLARKE PB, RENBEN M. Release of ^3H noradrenaline from rat hippocampal synaptosomes by nicotine: mediation by different nicotinic receptor subtypes from striatal ^3H -dopamine release[J]. *Br J Pharmacol*, 1996, 117(3):595-606.
- [22] STEINBERG EA, WAFFORD KA, BRICHLEY SG, et al. The role of K-p channels in anaesthesia and sleep[J]. *Pflugers Arch*, 2015, 467(5):907-916.
- [23] BARRY TJ, TAKANO K, BODDEZ Y, et al. Lower sleep duration is associated with reduced autobiographical memory specificity[J]. *Behav Sleep Med*, 2018, 9(1):1-9.

(收稿日期:2017-11-19 修回日期:2018-02-18)

(编辑:张 静)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅