

张少华,张彦芳,曹萌,等. 胍基丁胺通过调节 Nrf2/HO-1 信号通路减轻丙泊酚诱导的新生大鼠的神经毒性 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(12): 17-22,119.

Zhang SH, Zhang YF, Cao M, et al. Agmatine attenuates propofol-induced neurotoxicity in newborn rats by regulating the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(12): 17-22,119.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2020.12.003

胍基丁胺通过调节 Nrf2/HO-1 信号通路减轻 丙泊酚诱导的新生大鼠的神经毒性

张少华^{1*}, 张彦芳¹, 曹 萌², 李 燕², 廖立夏¹, 王贝贝¹

(1.南阳市第一人民医院儿一科,河南 南阳 473000; 2.新乡医学院第一附属医院 内分泌二病区,河南 新乡 453100)

【摘要】 目的 本文旨在探讨胍基丁胺对丙泊酚诱导的新生大鼠的神经毒性的影响。方法 通过腹腔注射

丙泊酚诱导神经损伤模型将大鼠分为 5 组: Control 组、Propofol 组、Propofol + Agmatine 1.25 mg/kg 组、Propofol + Agmatine 2.5 mg/kg 组和 Propofol + Agmatine 5 mg/kg 组。跳台实验检测犯错次数,2,3,5-三苯基氯化四氮唑法检测脑含水率、脑指数,Longa 法评价神经功能缺陷评分、姿势反射评分 HE 染色检测海马区病理损伤程度,Nissl 染色检测海马区组织凋亡,蛋白免疫印迹检测各组大鼠脑组织 BDNF、NGF、Bax、Bcl-2、Nrf2、p-Nrf2、HO-1 蛋白表达水平。结果 结果表明,与 Control 组相比较,Propofol 组犯错次数显著升高 ($P<0.05$),脑含水率、脑指数显著升高 ($P<0.05$),神经功能缺陷评分、姿势反射评分显著升高 ($P<0.05$),呈现明显病理损伤,BDNF、NGF 蛋白水平显著降低 ($P<0.05$),Nissl 小体数目明显减少,Bax/Bcl-2 比值显著升高 ($P<0.05$),p-Nrf2/Nrf2 比值和 HO-1 蛋白水平显著降低 ($P<0.05$)。与 Propofol 组相比较,Propofol + Agmatine 2.5、5 mg/kg 组犯错次数显著降低 ($P<0.05$),脑含水率、脑指数显著降低 ($P<0.05$),神经功能缺陷评分、姿势反射评分显著降低 ($P<0.05$),病理损伤程度明显改善,BDNF、NGF 蛋白水平显著升高 ($P<0.05$),Nissl 小体数目明显增多,Bax/Bcl-2 比值显著降低 ($P<0.05$),p-Nrf2/Nrf2 比值和 HO-1 蛋白水平显著升高 ($P<0.05$)。结论 胍基丁胺通过调节 Nrf2/HO-1 信号通路减轻丙泊酚诱导的新生大鼠的神经毒性。

【关键词】 胍基丁胺;丙泊酚;凋亡;Nrf2/HO-1 信号通路

【中图分类号】 R-33 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-7856(2020) 12-0017-06

Agmatine attenuates propofol-induced neurotoxicity in newborn rats by regulating the Nrf2/HO-1 signaling pathway

ZHANG Shaohua^{1*}, ZHANG Yanfang¹, CAO meng², LI Yan², LIAO Lixia¹, WANG Beibei¹

(1. Department of Pediatrics, Nanyang First People's Hospital, Nanyang 473000, China.

2. the Second Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of agmatine on Propofol-induced neurotoxicity in newborn rats. Methods Rats were divided into five groups for follow-up experiments: Control, Propofol, Propofol + 1 mg/kg Agmatine, Propofol + 2.5 mg/kg Agmatine, and Propofol + 5 mg/kg Agmatine. The number of errors was detected in a platform experiment, while brain moisture content and brain index were determined by a 2,3,5-triphenyl tetrazolium chloride method. The Longa method was used to evaluate neural functional defect and postural reflex scores. HE staining was used to

【基金项目】河南省医学科技攻关项目(20150311)。
【作者简介】张少华(1977—),女,本科,副主任医师,研究方向:遗传、风湿免疫、康复与血液。E-mail:zhangshaohuaz@163.com

detect the degree of pathological damage in the hippocampus. Apoptosis of hippocampal tissue was detected by Nissl staining. Western blot was used to detect protein expression levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), nerve growth factor (NGF), Bax, Bcl-2, Nrf2, p-Nrf2, and heme oxygenase 1 (HO-1). **Results** Compared with the Control group, the Propofol group exhibited significant increases in the number of platform errors ($P < 0.05$), brain water content and cerebral index ($P < 0.05$), neural function defect scores, and posture reflex scores ($P < 0.05$), as well as obvious pathological damage. Moreover, the Propofol group exhibited significantly reduced expression of BDNF, NGF, and HO-1 proteins ($P < 0.05$), p-Nrf2/Nrf2 ratio ($P < 0.05$), and numbers of Nissl bodies ($P < 0.05$), but a significantly higher Bax/Bcl-2 ratio ($P < 0.05$). Compared with the Propofol group, Propofol+Agmatine groups (2.5 and 5 mg/kg) exhibited significantly decreased numbers of platform errors ($P < 0.05$), brain water content and cerebral index ($P < 0.05$), neurologic deficit scores ($P < 0.05$), and posture reflex scores ($P < 0.05$). Moreover, the degree of pathological damage was significantly improved in Propofol+Agmatine groups, which exhibited significantly increased BDNF and NGF protein expression ($P < 0.05$), and numbers of Nissl bodies ($P < 0.05$), and a significantly decreased Bax/Bcl-2 ratio ($P < 0.05$); p-Nrf2/Nrf2 ratio and HO-1 protein expression were also significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusions** Agmatine attenuates Propofol-induced neurotoxicity in newborn rats by regulating the Nrf2/HO-1 signaling pathway.

[Keywords] agmatine; propofol; apoptosis; Nrf2/HO-1 signaling pathway

丙泊酚因其起效快,连续输注而无累积和恢复快等特点,已在儿科和产科患者中普遍用作静脉麻醉药和镇静药^[1]。胎儿和新生儿应用丙泊酚可引起短期和长期神经毒性,导致神经变性^[2]。丙泊酚会引起剂量依赖的变化,导致新生神经元和胚胎神经干细胞的损伤,并对啮齿动物造成永久性的神经损伤^[3-4]。丙泊酚对婴儿大脑发育的潜在副作用也引起了人们对其安全性的关注,因此开发新的药物来预防丙泊酚的神经元副作用具有重要意义。

胍基丁胺(agmatine)是 L-精氨酸在精氨酸脱羧酶作用下的产物,分布于哺乳动物体内所有器官和组织,在中枢神经系统可作为抗抑郁药物,促进记忆的巩固^[5],具有抑制肝癌细胞、血管平滑肌细胞、星形胶质细胞等细胞增殖的作用^[6]。相关研究表明,胍基丁胺可在 OGD 模型中明显减少神经元死亡,保护缺血神经元,并减少 NCAO 模型脑梗死面积^[7]。目前未见关于胍基丁胺对丙泊酚诱导的新生大鼠的神经毒性具体作用机制的相关报道。本文旨在探讨胍基丁胺对丙泊酚诱导的新生大鼠的神经毒性的影响。

1 材料和方法

1.1 实验动物

60 只无特定病原级 (specific pathogen free, SPF) 健康雄性 SD 大鼠,来源于成都达硕实验动物有限公司[SCXK(川)2019-031],3 周龄,体重(50 ± 3)g,饲养于河南省精神病医院[SYXK(豫)2020-0010]。常规饲养 7 d。本文研究均经过我院伦理

委员会批准(IACUC-20191012-11),符合 3R 原则。

1.2 主要试剂

胍基丁胺(S98238)购自上海源叶生物科技有限公司,化学式: $C_5H_{14}N_4$,分子量:130.19,纯度 $\geq 97\%$;丙泊酚(100806-201803)购自中国食品药品检定研究院,化学式: $C_{12}H_{18}O$,分子量:178.27,纯度 $\geq 99.9\%$;TTC 染液(D025-1-3)、苏木素-伊红染液(D006-1-1)购自南京建成生物工程研究所;Nissl 染色液(C0117)、辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG(A0208)购自上海碧云天生物技术有限公司;兔抗 BDNF(ab226843)、NGF(ab6199)、Bax(ab53154)、Bcl-2(ab196495)、Nrf2(ab31163)、p-Nrf2(ab137550)、HO-1(ab13243)单克隆抗体购自英国 Abcam 公司。

1.3 实验方法

1.3.1 动物模型建立及分组

将大鼠随机分为 5 组:Control 组、Propofol 组、Propofol + Agmatine 1.25 mg/kg 组、Propofol + Agmatine 2.5 mg/kg 组和 Propofol+Agmatine 5 mg/kg 组。参照 Xiao 等^[8]方法对除 Control 组外各组腹腔注射丙泊酚 50 mg/kg 诱导神经毒性损伤,Control 组腹腔注射等量生理盐水。当前期进行预实验给药时,给药剂量低于或等于 5 mg/kg 时,均未出现明显毒性作用,因此选择给药剂量 5 mg/kg 为最高给药剂量,倍数递减剂量确定给药梯度为:5、2.5、1.25 mg/kg。Propofol+Agmatine 1.25 mg/kg 组、Propofol+Agmatine 2.5 mg/kg 组和 Propofol+Agmatine 5 mg/kg 组腹腔注射胍基丁胺 1.25、2.5、5 mg/kg^[9],Control 组和 Propofol 组腹腔注射等量生理盐水。

1.3.2 跳台实验

将各组大鼠于实验前 1 d 置于反应箱中适应 3 min,实验时将大鼠放在平台上并接通铜栅电源,记录各组大鼠 3 min 内错误次数;第 2 天直接将大鼠放于接通铜栅电源的平台上,记录 3 min 内错误次数。

1.3.3 2,3,5-三苯基氯化四氮唑法

处死所有大鼠,取脑,称取重量并石蜡包埋切片。按照染液说明书,将新鲜脑组织切片置于装有 TTC 染液的培养皿中,37℃ 避光孵育 30 min,用组织冲洗应用液将组织表面多余染色液冲洗掉,正常脑组织呈玫瑰红色,梗死组织呈灰白色。再将切片置于 10% 甲醛中固定 24 h,称重,记为湿重;剥离梗死组织,与正常组织一起放入烘箱,烘至恒重,称重,记为干重。然后计算大鼠脑含水率、脑指数。脑含水率(%)=(湿重-干重)/湿重×100%,脑指数(%)=大脑重量/体重×100%。

1.3.4 脑损伤评分

通过 Longa 法^[10]对各组大鼠神经功能缺陷、姿势反射进行评分。

1.3.5 HE 染色

取各组大鼠脑组织石蜡包埋切片,采用苏木素-伊红(HE)染液,将石蜡切片脱蜡,蒸馏水润湿组织,核染液染色 5 min,水洗 5 s,浆染液染色 30 s,水洗后,滤纸吸干,无水乙醇脱水 2 次后封片,在荧光

显微镜下观测。

1.3.6 Nissl 染色

取各组大鼠脑组织用 10% 福尔马林固定液固定,常规脱水,石蜡包埋,冠状切片,片厚 5 μm,二甲苯脱蜡、梯度乙醇脱水,Nissl 染色液染色,中性树脂封片,光镜下观察大脑海马组织尼氏小体变化。

1.3.7 Western blot

取各组大鼠脑组织用含蛋白酶抑制剂的细胞裂解液进行总蛋白提取,BCA 试剂盒测定蛋白质含量。提取等量的蛋白质样品在 100℃ 条件下变性 5 min。然后使用 SDS-PAGE 凝胶电泳法分离并转移至 PVDF 膜,在 4℃ 条件下加入相应一抗并孵育过夜,清洗,然后在 4℃ 下加入辣根过氧化物酶标记的二抗,孵育 2 h,最后加入发光液,曝光处理。Image J 软件统计灰度值。

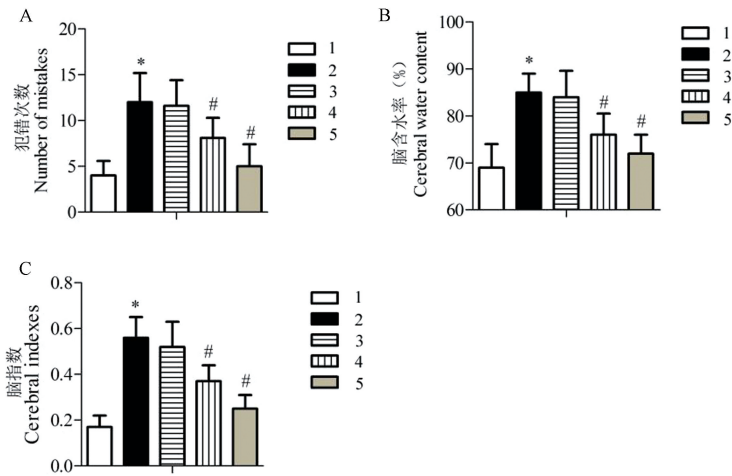
1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 *t* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胍基丁胺降低丙泊酚诱导的神经损伤大鼠模型犯错次数、脑含水率和脑指数

通过跳台实验检测各组大鼠犯错次数结果如



注:A:犯错次数;B:脑含水率;C:脑指数。1:对照组;2:丙泊酚组;3:丙泊酚+胍基丁胺 1.25 mg/kg 组;4:丙泊酚+胍基丁胺 2.5 mg/kg 组;5:丙泊酚+胍基丁胺 5 mg/kg 组。与 Control 组比较,**P*<0.05;与 Propofol 组比较,#*P*<0.05。

图 1 胍基丁胺对丙泊酚诱导的神经损伤大鼠模型犯错次数、脑含水率、脑指数的影响

Note. A, number of mistakes. B, Cerebral water content. C, Cerebral index. 1, Control group. 2, Propofol group. 3, Propofol+Agmatine 1.25 mg/kg group. 4, Propofol+Agmatine 2.5 mg/kg group. 5, Propofol+Agmatine 5 mg/kg group. Compared with Control group, **P*<0.05. Compared with Propofol group, #*P*<0.05.

Figure 1 Effects of guanidine on the number of errors, brain water content and brain index of propofol induced nerve injury in rat model

图 1A 所示,与 Control 组相比较,Propofol 组犯错次数显著升高 ($P<0.05$)。与 Propofol 组相比较,Propofol+Agmatine 2.5、5 mg/kg 组犯错次数显著降低 ($P<0.05$);通过 2,3,5-三苯基氯化四氮唑法检测各组大鼠脑含水率、脑指数结果如图 1B、1C 所示,与 Control 组相比较,Propofol 组脑含水率、脑指数显著升高 ($P<0.05$)。与 Propofol 组相比较,Propofol+Agmatine 2.5、5 mg/kg 组脑含水率、脑指数显著降低 ($P<0.05$)。

2.2 胍基丁胺降低丙泊酚诱导的神经损伤大鼠模型神经功能缺陷评分、姿势反射评分

通过 Longa 法评价各组大鼠神经功能缺陷评分、姿势反射评分结果如图 2A、2B 所示,与 Control 组相比较,Propofol 组神经功能缺陷评分、姿势反射评分显著升高 ($P<0.05$)。与 Propofol 组相比较,

Propofol+Agmatine 2.5、5 mg/kg 组神经功能缺陷评分、姿势反射评分显著降低 ($P<0.05$)。

2.3 胍基丁胺改善丙泊酚诱导的神经损伤大鼠模型病理损伤程度,升高 BDNF、NGF 蛋白表达水平

通过 HE 染色检测各组大鼠海马区病理损伤程度结果如图 3A 所示,Control 组海马区神经元细胞排列整齐,结构清晰。Propofol 组神经细胞排列紊乱,细胞形态发生变化,间隙增大,细胞核染色变深,核固缩。Propofol+Agmatine 2.5、5 mg/kg 组较 Propofol 组病理损伤程度均有不同程度明显改善。通过 Western blot 检测各组大鼠 BDNF、NGF 蛋白表达水平结果如图 3B 所示,与 Control 组相比较,Propofol 组 BDNF、NGF 蛋白水平显著降低 ($P<0.05$)。与 Propofol 组相比较,Propofol+Agmatine 2.5、5 mg/kg 组 BDNF、NGF 蛋白水平显著升高 ($P<0.05$)。

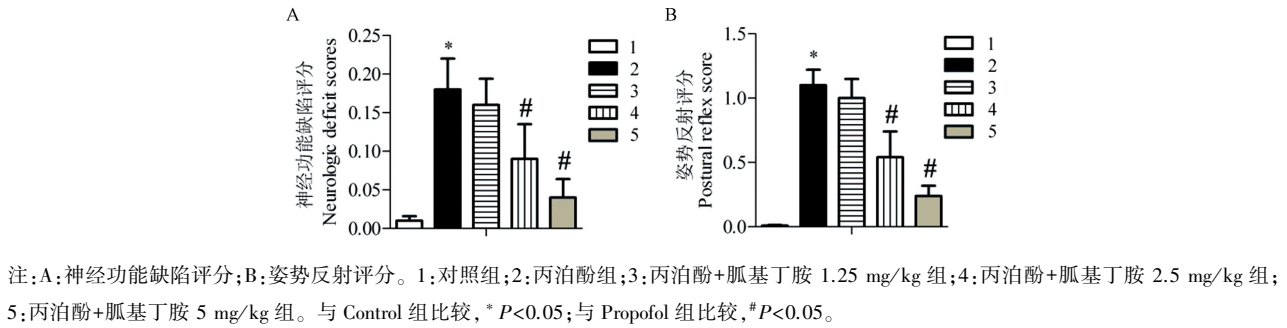


图 2 胍基丁胺对丙泊酚诱导的神经损伤大鼠模型神经功能缺陷评分、姿势反射评分的影响

Note. A, Neurologic deficit scores. B, Postural reflex score. 1, Control group; 2, Propofol group; 3, Propofol+Agmatine 1.25 mg/kg group; 4, Propofol+Agmatine 2.5 mg/kg group; 5, Propofol+Agmatine 5 mg/kg group. Compared with Control group, * $P<0.05$. Compared with Propofol group, # $P<0.05$.

Figure 2 Effects of guanidine on scores of neural functional defects and postural reflex in propofol-induced nerve injury rats

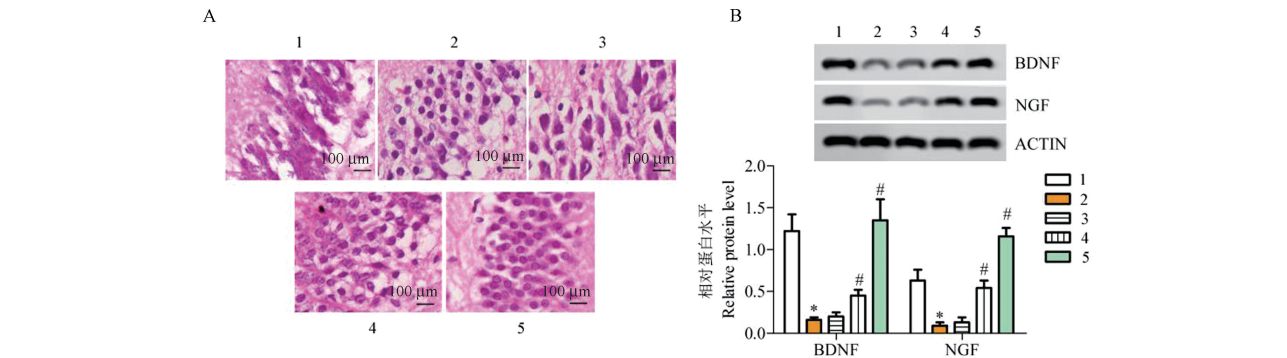


图 3 胍基丁胺对丙泊酚诱导的神经损伤大鼠模型病理损伤程度和 BDNF、NGF 蛋白表达水平的影响

Note. A, HE staining was used to detect pathological damage in the hippocampus. B, protein expression of BDNF and NGF. 1, Control group; 2, Propofol group; 3, Propofol+Agmatine 1.25 mg/kg group; 4, Propofol+Agmatine 2.5 mg/kg group; 5, Propofol+Agmatine 5 mg/kg group. Compared with Control group, * $P<0.05$; Compared with Propofol group, # $P<0.05$.

Figure 3 Effects of guanidine on the degree of pathological damage and the expression levels of BDNF and NGF proteins in propofol-induced nerve injury rat models

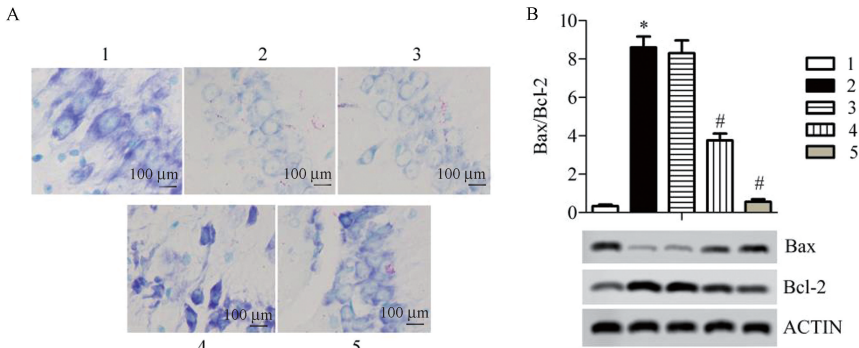
2.4 胍基丁胺抑制丙泊酚诱导的神经损伤大鼠模型海马区组织凋亡,降低 Bax/Bcl-2 比值

通过 Nissl 染色检测各组大鼠海马区组织凋亡情况结果如图 4A 所示,与 Control 组相比较,Propofol 组大鼠 Nissl 小体数目明显减少,而 Propofol +Agmatine 2.5、5 mg/kg 组相比较 Propofol 组 Nissl 小体数目明显增多,说明胍基丁胺可以作用海马体,提高神经元的存活;通过 Western blot 检测各组大鼠 Bax、Bcl-2 蛋白表达水平结果如图 4B 所示,与 Control 组相比较,Propofol 组 Bax/Bcl-2 比值显著升高 ($P < 0.05$)。与 Propofol 组相比较,Propofol +

Agmatine 2.5、5 mg/kg 组 Bax/Bcl-2 比值显著降低 ($P < 0.05$)。

2.5 胍基丁胺升高丙泊酚诱导的神经损伤大鼠模型 p-Nrf2/Nrf2 比值和 HO-1 蛋白表达水平

通过 Western blot 检测各组大鼠 Nrf2、p-Nrf2、HO-1 蛋白表达水平结果如图 5 所示,与 Control 组相比较,Propofol 组 p-Nrf2/Nrf2 比值和 HO-1 蛋白水平显著降低 ($P < 0.05$)。与 Propofol 组相比较,Propofol +Agmatine 2.5、5 mg/kg 组 p-Nrf2/Nrf2 比值和 HO-1 蛋白水平显著升高 ($P < 0.05$)。

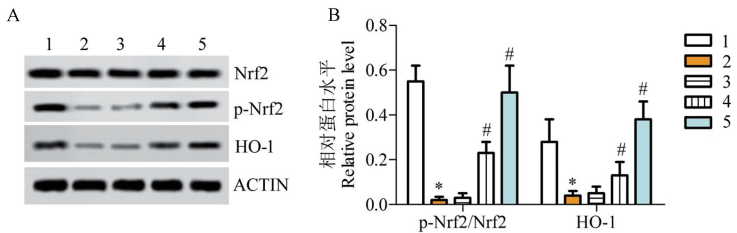


注:A;Nissl 染色检测海马区组织细胞凋亡;Bax、Bcl-2 蛋白表达。1:对照组;2:丙泊酚组;3:丙泊酚+胍基丁胺 1.25 mg/kg 组;4:丙泊酚+胍基丁胺 2.5 mg/kg 组;5:丙泊酚+胍基丁胺 5 mg/kg 组。与 Control 组比较, * $P < 0.05$;与 Propofol 组比较, # $P < 0.05$ 。

图 4 胍基丁胺对丙泊酚诱导的神经损伤大鼠模型海马区组织凋亡和 Bax、Bcl-2 蛋白表达水平的影响

Note. A, Nissl staining was used to detect the apoptosis of hippocampal tissue cells. Expression of Bax and Bcl-2 proteins. 1, Control group. 2, Propofol group. 3, Propofol+Agmatine 1.25 mg/kg group. 4, Propofol+Agmatine 2.5 mg/kg group. 5, Propofol+Agmatine 5 mg/kg group. Compared with Control group, * $P < 0.05$. Compared with Propofol group, # $P < 0.05$.

Figure 4 Effects of guanidine on propofol induced hippocampal tissue apoptosis and Bax and Bcl-2 protein expression levels in rats with nerve injury



注:A; Nrf2、p-Nrf2、HO-1 蛋白表达;B; Nrf2、p-Nrf2、HO-1 蛋白表达直方图。与 Control 组比较, * $P < 0.05$;与 Propofol 组比较, # $P < 0.05$ 。

图 5 胍基丁胺对丙泊酚诱导的神经损伤大鼠模型 Nrf2、p-Nrf2、HO-1 蛋白表达水平的影响

Note. A, Nrf2, p-Nrf2, HO-1 protein expression. B, the protein expression histogram of Nrf2, p-Nrf2 and HO-1. Compared with Control group, * $P < 0.05$. Compared with Propofol group, # $P < 0.05$.

Figure 5 Effects of guanidine on the expression levels of Nrf2, p-Nrf2 and HO-1 proteins in propofol induced nerve injury rat models

3 讨论

本研究显示,胍基丁胺具有降低丙泊酚诱导的神经损伤大鼠模型犯错次数、脑含水率和脑指数的作用。犯错次数的降低表明大鼠被动记忆能力升高。脑指数的升高反映了脑水肿的严重程度,控制脑水肿可以改善神经损伤。表明胍基丁胺能有效缓解丙泊酚诱导的神经损伤大鼠脑水肿。

神经功能缺陷评分是评价大鼠学习记忆能力的重要方法^[11]。由于脑损伤时可致姿势反应性异常,出现异常姿势、异常姿势反射和异常运动,姿势反射评分可早期发现脑损伤^[12]。本文研究结果说明,应用丙泊酚会对幼年大鼠学习记忆功能产生明显影响。而腹腔注射胍基丁胺后神经功能缺陷评分和姿势反射评分降低,则表明胍基丁胺改善丙泊酚诱导的神经损伤大鼠的神经功能。

脑源性神经营养因子(BDNF)和神经生长因子(nerve growth factor, NGF)是中枢神经级联信号传递的关键分子,能促进神经突触生长而建立神经元和靶细胞之间的突触联系^[13]。BDNF 参与中枢神经系统神经元的生长、发育、分化、再生以及修复,维持成熟神经元功能,防止神经元坏死及凋亡^[14]。BDNF 可作为判定幼儿脑损伤的检测指标。NGF 则是中枢神经系统重要的神经营养因子,在神经元保护和神经损伤后功能重建等方面起重要作用。王宏燕等^[15]研究发现严重神经元损伤可造成神经元 NGF、BDNF 表达下调,可通过升高 NGF 和 BDNF 等神经营养因子表达修复大脑海马区神经元。本文研究发现,胍基丁胺具有升高丙泊酚诱导的神经损伤大鼠模型 BDNF、NGF 蛋白表达水平的作用。提示胍基丁胺改善丙泊酚诱导的神经损伤大鼠模型神经元损伤。

注射丙泊酚可增加大鼠海马细胞凋亡的频率,由于丙泊酚对不同物种的未成熟神经元有不利影响,即使使用亚麻醉剂量的丙泊酚进行治疗,也会在新生鼠的大脑皮层,尾状和壳状核中引起神经元凋亡^[8]。在本研究中,我们观察到尼氏小体在胍基丁胺药物组中增多,且 Bax/Bcl-2 比值降低, Bax/Bcl-2 比值是决定细胞凋亡发生的关键指标^[16]。表明胍基丁胺可抑制丙泊酚诱导的神经损伤大鼠模型神经元细胞凋亡。

Nrf2 是一种体内的抗氧化转录因子,当机体受到不利刺激时在胞质中从 Keap-1 上解离出来,启

动下游 HO-1、NQO1 及 SOD 等抗氧化基因的转录^[17]。HO-1 在体内具有抗氧化、细胞保护作用,其降解血红素的产物代谢中可清除氧自由基、超氧阴离子,阻止蛋白、脂质过氧化。在脑内激活 Nrf2 途径能起到神经保护的作用^[18]。本文研究发现,胍基丁胺具有升高丙泊酚诱导的神经损伤大鼠模型 p-Nrf2/Nrf2 比值和 HO-1 蛋白表达水平。提示胍基丁胺通过调节 Nrf2/HO-1 信号通路减轻丙泊酚诱导的新生大鼠的神经毒性。

综上所述,胍基丁胺具有降低丙泊酚诱导的神经损伤大鼠模型犯错次数、脑含水率、脑指数、神经功能缺陷评分、姿势反射评分、Bax/Bcl-2 比值,改善病理损伤程度,升高 BDNF、NGF 蛋白表达水平,抑制海马区组织凋亡,这可能是通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路实现的。

参考文献:

- [1] Bolkenius D, Dumps C, Halbeck E. Drugs for intravenous induction of anesthesia: Propofol [J]. *Anaesthesist*, 2018, 67(2): 147-162.
- [2] McCann ME, Soriano SG. General anesthetics in pediatric anesthesia: Influences on the developing brain [J]. *Curr Drug Targets*, 2012, 13(7): 944-951.
- [3] Kahraman S, Zup SL, McCarthy MM, et al. Gabaergic mechanism of propofol toxicity in immature neurons [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2008, 20(4): 233-240.
- [4] Zou WW, Xiao HP, Gu MN, et al. Propofol induces rat embryonic neural stem cell apoptosis by activating both extrinsic and intrinsic pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(4): 1123-1128.
- [5] Arteni NS, Lavinsky D, Rodrigues AL, et al. Agmatine facilitates memory of an inhibitory avoidance task in adult rats [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2002, 78(2): 465-469.
- [6] 张言慧, 吉武科, 高爱存, 等. 酶法转化精氨酸生产胍基丁胺 [J]. *食品与发酵工业*, 2019, 45(24): 40-44.
- [7] Kim JH, Yenari MA, Giffard RG, et al. Agmatine reduces infarct area in a mouse model of transient focal cerebral ischemia and protects cultured neurons from ischemia-like injury [J]. *Exp Neurol*, 2004, 189(1): 122-130.
- [8] Xiao Y, Zhou L, Tu Y, et al. Dexmedetomidine attenuates the propofol-induced long-term neurotoxicity in the developing brain of rats by enhancing the pi3k/akt signaling pathway [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14: 2191-2206.
- [9] Noorbakhshnia M, Rashidkhaboli A, Pakatchian M, et al. Agmatine attenuates methamphetamine-induced passive avoidance learning and memory and camkii- α gene expression deteriorations in hippocampus of rat [J]. *Physiol Behav*, 2018, 194: 491-496.

(下转第 119 页)

453-455.

[38]

Gaudino M, Antoniadis C, Benedetto U, et al. Mechanisms, consequences, and prevention of coronary graft failure [J]. Circulation, 2017, 136(18): 1749-1764.

[39]

陶登顺. 内皮型一氧化氮合酶基因转染防治静脉血管桥再狭窄的实验研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2005.

[40]

Podemska-Jedrzejczak Z, Malinska A, Sujka-Kordowska P, et al. Vascular restenosis in coronary artery bypass grafting might be associated with VEGF-C/VEGFR-3 signaling pathway [J]. Heart Vessels, 2018, 33(9): 1106-1120.

[41]

Reisinger U, Schwaiger S, Zeller I, et al. Leoligin, the major lignan from Edelweiss, inhibits intimal hyperplasia of venousbypass grafts [J]. Cardiovasc Res, 2009, 82(3): 542-549.

[42]

Nakata K, Orime Y, Akiyama K, et al. Novel device accurately measures graft resistance and compliance to ensure quality of coronary artery bypass [J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 18(5): 438-443.

[43]

Zenati MA, Nichols L, Bonanomi G, et al. Experimental off-pump coronary bypass using a robotic telemanipulation system [J]. Comput Aided Surg, 2002, 7(4): 248-253.

[44]

Kiaii B, Kodera K, Abu-Khudair W, et al. An alternative arterial conduit for totally endoscopic multivessel coronary artery bypass [J]. Heart Surg Forum, 2001, 4(4): 315-318.

[45]

Burt BM, ElBardissi AW, Huckman RS, et al. Influence of experience and the surgical learning curve on long-term patientoutcomes in cardiac surgery. [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 150(5): 1061-1068.

[46]

Maruthappu M, Duclos A, Lipsitz S R, et al. Surgical learning curves and operative efficiency: a cross-specialtyobservational study [J]. BMJ open, 2015, 5(3): e6679.

[47]

Yount KW, Yarboro LT, Narahari AK, et al. Outcomes of trainees performing coronary artery bypass grafting: does resident experience matter? [J]. Ann Thorac Surg, 2017, 103(3): 975-981.

[收稿日期]2020-02-04

(上接第 22 页)

[10]

Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. Stroke, 1989, 20(1): 84-91.

[11]

Wang D, Wang X, Liu X, et al. Inhibition of mir-219 alleviates arsenic-induced learning and memory impairments and synaptic damage through up-regulating camkii in the hippocampus [J]. Neurochem Res, 2018, 43(4): 948-958.

[12]

喻韬, 罗蓉, 毛萌. 婴儿早期脑损伤后神经学评估与后遗症风险研究进展 [J]. 中华妇幼临床医学杂志, 2009, 5(5): 538-541.

[13]

Cohen-Cory S. The developing synapse: Construction and modulation of synaptic structures and circuits [J]. Science, 2002, 298(5594): 770-776.

[14]

胡剑芸, 黎俊. 脑组织 s100b 蛋白、bdnf、nse 对胎鼠宫内脑损伤的预测意义 [J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(12): 1247-1250.

[15]

王宏燕, 韩宝杰, 双梅, 等. 伊潘立酮与利培酮治疗精神分裂症的安全性评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(24): 2402-2404,2407.

[16]

Paz-Tal O, Canfi A, Marko R, et al. Effect of changes in food groups intake on magnesium, zinc, copper, and selenium serum levels during 2 years of dietary intervention [J]. J Am Coll Nutr, 2015, 34(1): 1-14.

[17]

Vasconcelos AR, Dos Santos NB, Scavone C, et al. Nrf2/ARE pathway modulation by dietary energy regulation in neurological disorders [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 33.

[18]

Ding Y, Chen M, Wang M, et al. Neuroprotection by acetyl-11-keto- β -Boswellic acid, in ischemic brain injury involves the Nrf2/HO-1defense pathway [J]. Sci Rep, 2014, 4: 7002.

[收稿日期]2020-05-07