

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.21.010

七氟醚对血管痴呆性大鼠海马区细胞凋亡及 Bcl-2 蛋白表达的影响及相关机制研究*

朱利娟¹ 李鑫¹ 朱婧^{1Δ} 康涛² 高娜³

(陕西省人民医院 1 麻醉科;2 神经内科;3 儿科 陕西 西安 710068)

摘要 目的: 探讨与研究七氟醚对血管性痴呆 (Vascular dementia, VaD) 大鼠海马区细胞凋亡及 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 蛋白表达的影响及相关机制。**方法:** 60 只老年雄性 SD 大鼠随机平分为两组 - 七氟醚与对照组, 两组大鼠均采用双侧颈动脉缺血再灌注法制作 VaD 模型, 七氟醚组与对照组在建模前分别吸入 0.11% 七氟醚与空气各 45 min, 分别于建模后 7 d、14 d 与 21 d 进行 Morris 水迷宫实验检测大鼠的逃避潜伏期; 建模后 21 d, 采用 TUNEL 法测定各组大鼠海马组织细胞凋亡情况, 采用黄嘌呤氧化酶法、硫代巴比妥酸法分别测定血清超氧化物歧化酶 (Superoxide dismutase, SOD) 活性与丙二醛 (Malondialdehyde, MDA) 含量, 采用 Western blot 法检测 Bax、Bcl-2 蛋白相对表达水平。**结果:** 两组各有 26 只大鼠顺利建立 VaD 模型, 建模后 7 d、14 d 与 21 d, 七氟醚组的逃避潜伏期均显著少于对照组 ($P < 0.05$); 建模后 21 d, 七氟醚组大鼠海马组织神经元细胞凋亡指数显著低于对照组 ($P < 0.05$); 建模后 21 d, 七氟醚组大鼠血清 SOD 活性显著高于对照组, 而 MDA 含量则显著低于对照组 ($P < 0.05$); 建模后 21 d, 七氟醚组大鼠海马组织 Bax、Bcl-2 蛋白的相对表达水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** 七氟醚干预可通过促进 VaD 大鼠海马组织抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达抑制细胞凋亡, 并可平衡大鼠的氧化应激反应水平, 从而促进大鼠记忆功能恢复正常。

关键词: 血管性痴呆模型; 七氟醚; 海马组织; 细胞凋亡; B 淋巴细胞瘤-2

中图分类号: R-33; R743; R614 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2021)21-4051-04

Effects of Sevoflurane on Apoptosis and Bcl-2 Protein Expression in Hippocampus of Rats with Vascular Dementia and Related Mechanisms*

ZHU Li-juan¹, LI Xin¹, ZHU Jing^{1Δ}, KANG Tao², GAO Na³

(1 Department of Anesthesiology, 2 Department of Neurology, 3 Department of Pediatrics, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China)

ABSTRACT Objective: To investigate and study the effects and related mechanism of sevoflurane on apoptosis of hippocampus and expression of B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) protein in rats. **Methods:** 60 SD rats were randomly equally divided into two groups-sevoflurane and control group. Both groups of rats were made the vascular dementia model by bilateral carotid ischemia-reperfusion method. The sevoflurane group and control group were under construction Inhale 0.11% sevoflurane and air for 45 minutes before the mold, and the Morris water maze test was performed on 7 d, 14 d and 21 d after modeling to detect the escape latency of rats; 21 days after modeling, TUNEL method was used to determine the apoptosis of hippocampus in each group. Xanthine oxidase method and thiobarbituric acid method were used to determine serum superoxide dismutase (SOD) activity and malondialdehyde (MDA) content, respectively. Western blot was used to detect the relative expression levels of Bax and Bcl-2 proteins. **Results:** 26 rats in each group successfully established vascular dementia models. At 7 d, 14 d and 21 d after modeling, the escape latency of the sevoflurane group was significantly less than that of the control group ($P < 0.05$); 21 days after modeling, the apoptosis index of neurons in the hippocampus of the sevoflurane group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$); 21 days after modeling, the serum SOD activity of rats in the sevoflurane group was significantly higher than that of the control group, while the MDA content was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$); 21 days after modeling, the relative expression levels of Bax and Bcl-2 protein in hippocampus of rats in the sevoflurane group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Sevoflurane intervention can inhibit cell apoptosis by promoting the expression of the anti-apoptotic protein Bcl-2 in the hippocampus of VaD rats, and can balance the level of oxidative stress in rats, thereby promoting the normal memory function of rats.

Key words: Vascular dementia model; Sevoflurane; Hippocampal tissue; Apoptosis; B lymphoma-2

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R743; R614 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)21-4051-04

* 基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (2018JM7121)

作者简介: 朱利娟 (1987-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 围术期器官保护, E-mail: zhulj_1987@163.com

Δ 通讯作者: 朱婧 (1986-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 围术期器官保护, E-mail: sxmzzlj2000@163.com

(收稿日期: 2021-03-07 接受日期: 2021-03-30)

前言

VaD 是一种因缺血性脑血管病引起的智能损害综合症,动脉硬化而导致的动脉硬化性脑萎缩被认为是老年性痴呆的主要原因^[1,2]。在颅内脑组织中,海马组织是学习、记忆等高级神经活动的重要部位^[3]。近年来,VaD 现在已演变为血管性认知障碍的概念,不仅包括 VaD,而且还包括具有脑血管疾病的 AD 和无痴呆的血管性认知障碍,调查显示,VaD 患者的海马组织受到伤害,导致其出现学习、记忆功能障碍^[4,5]。细胞凋亡是脑损伤的一个重要组织学特点,海马区细胞凋亡与脑损伤的程度成正相关。Bcl-2 为原癌基因,可抑制神经元凋亡和坏死,相关研究显示该基因表达上调可对脑缺血后神经细胞损伤发挥保护作用^[6]。七氟醚具有麻醉诱导、血流动力学稳定、苏醒迅速等等的特点,七氟醚预处理可以减轻内毒素诱导的脑组织损伤,也不会影响海马区细胞结构的完整性^[7,8]。本研究七氟醚对大鼠进行吸入干预,然后采用双侧颈动脉缺血再灌注法制作 VaD 大鼠模型,通过分析 VaD 大鼠海马区细胞凋亡及 Bcl-2 蛋白表达的变化,从而进一步探讨七氟醚的干预对 VaD 的影响及相关机制。现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

60 只 SPF 级老年雄性 SD 大鼠(西安交通大学实验动物中心,许可证号 SCXK(陕)08-014),4-5 周龄,体重 140 g~160 g。七氟烷购自山东新时代药业有限公司(国药准字 H20080680,批号 10110334),兔抗鼠 Bax 抗体、兔抗鼠抗 Bcl-2 抗体购自北京中杉金桥生物有限公司,细胞凋亡检测试剂盒购自美国 sigma 公司。

1.2 VaD 大鼠模型建立与麻醉

将 SD 大鼠随机平分为两组 - 七氟醚与对照组,每组各 30 只大鼠。两组大鼠均采用双侧颈动脉缺血再灌注法制作 VaD 模型,碘伏消毒大鼠颈部并固定,从大鼠颈正中纵行 1.5 cm 的切口,切开皮肤后,逐层钝性分离皮下组织及肌肉等,暴露大鼠双侧颈总动脉。双结扎手术线的两侧颈总动脉近心端、远心端

部位,缝合皮肤,常规抗生素预防感染。

成功标准:大鼠出现轻微的反应迟钝和精神萎靡,但无明显的肢体运动障碍。

七氟醚组与对照组在建模前将大鼠安置于连接有低流量(0.5 L/min)闭环回路吸入麻醉系统的容器内,分别吸入 0.11 % 七氟醚(0.05 %最低肺泡有效浓度)与空气各 45 min,然后进行常规饲养,饮食、饮水自由。

1.3 观察指标

1.3.1 Morris 水迷宫实验 分别在建模后 7 d、14 d 与 21 d 进行实验,通过计算机实时捕捉大鼠从入水至跳上平台所用时间进行记录,并以此作为大鼠逃避潜伏期时间,逃避潜伏期最长时间为 2 min,即大鼠 2 min 时即进行记录并完成此次计时。

1.3.2 细胞凋亡检测 于建模后 21 d,将所大鼠麻醉后实施安乐死,断头并完整取出脑组织,分离海马组织神经元细胞,采用 TUNEL 法测定细胞凋亡情况。

1.3.3 氧化应激指标检测 取处死大鼠的心脏血液 0.5 mL,不抗凝静置放置 30 min 后,4 ℃低温离心 10 min,取上层血清,采用黄嘌呤氧化酶法、硫代巴比妥酸法试剂盒(均购自上海碧云天生物科技有限公司)分别测定两组大鼠血清 SOD 活性与 MDA 含量。

1.3.4 凋亡蛋白检测 同 1.3.2 取大鼠脑海马组织样本,并研磨为组织匀浆,然后采用全蛋白提取试剂盒(购自上海碧云天生物科技有限公司)提取海马组织总蛋白,常规通过免疫印迹实验(Western blot 法)检测两组 VaD 大鼠海马组织中 Bax、Bcl-2 蛋白相对表达水平,以 β -actin 作为内标。

1.4 统计方法

通过 SPSS20.00 软件进行数据分析,使用($\bar{x} \pm s$)来描述计量数据,组间对比采用 t 检验等,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 逃避潜伏期对比

两组各有 26 只大鼠顺利建立 VaD 模型,建模后 7 d、14 d 与 21 d,七氟醚组的逃避潜伏期均显著少于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组建模后不同时间点的逃避潜伏期对比($s, \bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the escape latency at different time points after the modeling of the two groups ($s, \bar{x} \pm s$)

Groups	n	7 d after modeling	14 d after modeling	21 d after modeling
Sevoflurane group	26	88.09 $\pm$ 11.23*	75.87 $\pm$ 18.23*	55.32 $\pm$ 7.45*
Contorl group	26	118.34 $\pm$ 19.93	109.88 $\pm$ 20.34	80.34 $\pm$ 8.41

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$.

2.2 海马组织神经元细胞凋亡指数对比

显著低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

建模后 21 d,七氟醚组大鼠海马组织神经元细胞凋亡指数

表 2 两组建模后 21 d 的海马组织神经元细胞凋亡指数对比($\%, \bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the apoptosis index of hippocampal neurons in the two groups at 21 days after modeling ($\%, \bar{x} \pm s$)

Groups	n	apoptosis index
Sevoflurane group	26	13.11 $\pm$ 2.39*
Contorl group	26	26.87 $\pm$ 3.13

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$.

2.3 SOD 与 MDA 活性对比

建模后 21 d, 七氟醚组大鼠血清 SOD 活性显著高于对照

组, 而 MDA 含量则显著低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组建模后 21 d 的血清 SOD 与 MDA 活性对比($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum SOD and MDA activities at 21 days after modeling in the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	SOD(U/mgprot)	MDA(nmol/mgprot)
Sevoflurane group	26	15.98 $\pm$ 1.98*	1.09 $\pm$ 0.14*
Control group	26	7.18 $\pm$ 0.22	1.98 $\pm$ 0.09

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$.

2.4 Bax、Bcl-2 蛋白相对表达水平对比

建模后 21d, 七氟醚组大鼠海马组织 Bax、Bcl-2 蛋白的相

对表达水平均显著高于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组建模后 21d 的海马组织 Bax、Bcl-2 蛋白相对表达水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the relative expression levels of Bax and Bcl-2 proteins in hippocampus tissues of the two groups at 21 days after modeling($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Bax	Bcl-2
Sevoflurane group	26	5.62 $\pm$ 0.33*	3.82 $\pm$ 0.13*
Control group	26	1.18 $\pm$ 0.22	1.37 $\pm$ 0.22

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$.

3 讨论

VaD 是由各种脑血管因素引起的获得性认知功能障碍的临床综合征,是中老年痴呆的第二常见原因,通常认为血管危险因素 - 糖尿病、高胆固醇血症、高血压以及吸烟是导致 VaD 发病的危险因素^[9,10]。痴呆患者的脑组织多伴随有水肿和炎性细胞浸润,海马区神经元存在大量变性、死亡,从而导致认知功能障碍,认知功能障碍和随后的痴呆症之间的关联非常复杂,但目前尚未完全明确^[11]。在建立 VaD 大鼠模型中,手术也可对机体带来强烈的应激反应,使得大脑神经元减少,导致大脑的应激能力下降^[12]。Morris 水迷宫实验是目前比较公认的评价啮齿类动物学习记忆的一种实验手段,可同步自动记录大鼠运动轨迹及寻找平台的时间等,有利于判断大鼠的认知功能。本研究显示两组各有 26 只大鼠顺利建立 VaD 模型,七氟醚组建模后 7 d、14 d 与 21 d 的逃避潜伏期显著少于对照组($P<0.05$),表明大鼠建立 VaD 模型前应用七氟醚能改善建模后的记忆功能,也与 Lu^[13]与 Li^[14]等学者的研究相似。主要在于七氟醚因对气道无刺激,具有血流动力学稳定、苏醒迅速、血气分配系数低等优势^[15,16]。特别是七氟醚吸入后经肺进入血液循环,需要到达中枢神经系统后发挥麻醉作用,从而有利于大鼠术后的恢复^[17,18]。

海马是人类学习记忆功能的重要脑区,也是脑缺血时易损伤脑区, VaD 患者学习记忆能力降低的重要病因是由于脑缺血时海马神经元损伤,也伴随有皮质损伤。另外, VaD 的发病病因涉及到胆碱能传导通路受损、炎性机制、遗传机制、神经元间接触点 - 突触改变等,但是具体的发病机制还不明确。临床证据支持以下假设:慢性脑灌注不足与衰老和神经退行性疾病的认知能力下降有关,最终发生痴呆细胞凋亡是海马组织神经细胞损伤的重要组织学特点,高氧诱导的细胞凋亡与神经细胞损伤的程度^[19,20]。本研究显示建模后 21 d,七氟醚组的海马组织神经元细胞凋亡指数显著低于对照组($P<0.05$)。七氟醚是临床常

用的吸入麻醉药,可以改善内毒素导致的神经损伤;也可以阻止细胞内钙超载,阻滞细胞凋亡的发生,从而促进海马组织修复^[20,21]。氧化反应在 VaD 的发生与发展的各环节中都发挥重要作用,在正常生理状态下,机体的氧化应激状态处于平衡状态;当 VaD 发生时,可导致机体活性氧堆积^[22,23]。SOD 是在正常情况下存在于体内的重要的自由基天然清除剂, VaD 的发生可使得 SOD 活性下降,使膜结构受损程度逐步加重^[24,25]。MDA 是一种重要的生物大分子交联剂,可影响 DNA 复制与转录,导致 SOD 生成减少与活性降低^[26,27]。本研究显示建模后 21 d,七氟醚组大鼠血清 SOD 活性显著高于对照组,而 MDA 含量则显著低于对照组($P<0.05$),表明建立 VaD 模型前应用七氟醚可改善大鼠的氧化应激状态。有研究显示七氟醚可增加大鼠的下丘脑神经元钠钾电流,增加海马部位 K^+ 介导的乙酰胆碱的释放,从而缓解缺血缺氧对神经元的损伤^[28,29]。七氟醚的应用能平衡机体氧化应激作用,可减少大鼠体外循环后氧自由基的释放,减轻对海马组织细胞的损伤作用^[30]。

凋亡是细胞死亡的一种方式,在细胞死亡的不同机制中,已有研究提出凋亡可用于解释神经系统疾病中观察到的细胞丢失,包括阿尔茨海默氏病、VaD、帕金森氏病、亨廷顿氏病等。VaD 是继阿尔茨海默氏病之后第二大最常见的痴呆类型,当由于阻塞或患病的血管系统减少了大脑的血液供应时,就会出现 VaD 并导致记忆力和认知功能的逐步下降,并导致明显的白质损伤以及学习和记忆障碍。Bcl-2 为抗凋亡蛋白,其高表达可降低神经元对凋亡刺激的敏感性,达到对神经元的保护作用^[31,32]。本研究显示建模后 21 d,七氟醚组的海马组织 Bax、Bcl-2 蛋白相对表达水平高于对照组($P<0.05$),表明建立 VaD 模型前应用七氟醚可促进海马组织 Bcl-2 的表达。本研究也有一定的不足,研究的样本数量较少,且七氟醚的应用剂量梯度也没有进行细致阐述,七氟醚的作用机制还不明确,将在下一步进行深入分析。

总之,七氟醚干预可通过促进 VaD 大鼠海马组织抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达抑制细胞凋亡,并可平衡大鼠的氧化应激反应水平,从而促进大鼠记忆功能恢复正常。

参考文献(References)

- [1] Hwangryunhaedok-Tang Exerts Neuropreventive Effect on Memory Impairment by Reducing Cholinergic System Dysfunction and Inflammatory Response in a Vascular Dementia Rat Model [J]. *Molecules*, 2019, 24(2): 343
- [2] Mayer F, DiPucchio A, Lacorte E, et al. An Estimate of Attributable Cases of Alzheimer Disease and Vascular Dementia due to Modifiable Risk Factors: The Impact of Primary Prevention in Europe and in Italy[J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2018, 8(1): 60-71
- [3] Liu K A, Liu C C, Alex G, et al. Anesthetic management of children undergoing drug-induced sleep endoscopy: A retrospective review[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2020, 139: 110440
- [4] Martynyuk A E, Ju L S, Morey T E, et al. Neuroendocrine, epigenetic, and intergenerational effects of general anesthetics [J]. *World J Psychiatry*, 2020, 10(5): 81-94
- [5] Yang Y, Zhao L, Li N, et al. Estrogen Exerts Neuroprotective Effects in Vascular Dementia Rats by Suppressing Autophagy and Activating the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway [J]. *Neurochemical Research*, 2020, 45(10004): 2100-2112
- [6] Zhao X, Sun Y, Ding Y, et al. miR-34a Inhibitor May Effectively Protect against Sevoflurane-Induced Hippocampal Apoptosis through the Wnt/ β -Catenin Pathway by Targeting Wnt1 [J]. *Yonsei Med J*, 2018, 59(10): 1205-1213
- [7] Wang L, Ye Y, Su H B, et al. The anesthetic agent sevoflurane attenuates pulmonary acute lung injury by modulating apoptotic pathways [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 50(3): e5747
- [8] Wang S, Zhou Y. Baicalein Inhibits Neuroapoptosis Via Pathways in Sevoflurane Induced Rats[J]. *Transl Neurosci*, 2018, 9(12): 88-98
- [9] Feng Q. Analysis of the Characteristics and Related Risk Factors of Vascular Dementia After Ischemic Stroke Based on Nuclear Magnetic Resonance [J]. *Journal of Medical Imaging and Health Informatics*, 2021, 11(8): 445-452
- [10] Romay MC, Toro C, Iruela-Arispe ML. Emerging molecular mechanisms of vascular dementia[J]. *Current Opinion in Hematology*, 2019, 26(3): 1
- [11] Neag M A, Mitre A O, Catinean A, et al. An Overview on the Mechanisms of Neuroprotection and Neurotoxicity of Isoflurane and Sevoflurane in Experimental Studies [J]. *Brain Res Bull*, 2020, 165: 281-289
- [12] Nöthling J O, Chen X, Mao Y G, et al. Potential roles of anesthetic gases on glioma[J]. *Reprod Domest Anim*, 2020, 10(1): 50-53
- [13] Lu X, Lv S, Mi Y, et al. Neuroprotective effect of miR-665 against sevoflurane anesthesia-induced cognitive dysfunction in rats through PI3K/Akt signaling pathway by targeting insulin-like growth factor 2 [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(3): 1344-1356
- [14] Li Y, Zeng Q G, Qiu J L, et al. Sevoflurane inhibits the progression of PTC by downregulating miR-155 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(15): 6579-6587
- [15] Wang Y, Ming X X, Zhang C P. Fluorine-Containing Inhalation Anesthetics: Chemistry, Properties and Pharmacology [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 27(33): 5599-5652
- [16] Nezhad Sistani M, Maleki A, Salimi M, et al. Exposure of neonatal mice to Sevoflurane may induce male germ cell apoptosis in testicular tissue after puberty [J]. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*, 2017, 15(8): 471-478
- [17] Wong S S C, Chan W S, Irwin M G, et al. Total Intravenous Anesthesia (TIVA) With Propofol for Acute Postoperative Pain: A Scoping Review of Randomized Controlled Trials [J]. *Asian J Anesthesiol*, 2020, 58(3): 79-93
- [18] Xu Y, Pan S, Jiang W, et al. Effects of propofol on the development of cancer in humans [J]. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2020, 53(8): e12867
- [19] Peng S, Yan H Z, Liu P R, et al. Phosphodiesterase 4 Inhibitor Roflumilast Protects Rat Hippocampal Neurons from Sevoflurane Induced Injury via Modulation of MEK/ERK Signaling Pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(6): 2329-2337
- [20] Shan Y, Yang F, Tang Z, et al. Dexmedetomidine Ameliorates the Neurotoxicity of Sevoflurane on the Immature Brain Through the BMP/SMAD Signaling Pathway[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12(7): 964
- [21] Xie Y, Wang X. Lycium barbarum polysaccharides attenuates the apoptosis of hippocampal neurons induced by sevoflurane [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 1834-1840
- [22] Sun LQ, Guo GL, Zhang S, et al. Effects of MicroRNA-592-5p on Hippocampal Neuron Injury Following Hypoxic-Ischemic Brain Damage in Neonatal Mice - Involvement of PGD2/DP and PTGDR [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(2): 458-473
- [23] Oshima Y, Otsuki A, Endo R, et al. The Effects of Volatile Anesthetics on Lung Ischemia-Reperfusion Injury: Basic to Clinical Studies[J]. *J Surg Res*, 2021, 260: 325-344
- [24] Pisano A, Torella M, Yavorovskiy A, et al. The Impact of Anesthetic Regimen on Outcomes in Adult Cardiac Surgery: A Narrative Review [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2021, 35(3): 711-729
- [25] Yuan I, Xu T, Kurth C D. Using Electroencephalography (EEG) to Guide Propofol and Sevoflurane Dosing in Pediatric Anesthesia [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2020, 38(3): 709-725
- [26] Zuo Y, Chang Y, Thirupathi A. Prenatal sevoflurane exposure: Effects of iron metabolic dysfunction on offspring cognition and potential mechanism[J]. *Can J Anaesth*, 2021, 81(1): 1-9
- [27] Ishikawa M, Iwasaki M, Sakamoto A, et al. Anesthetics may modulate cancer surgical outcome: a possible role of miRNAs regulation [J]. *BMC Anesthesiol*, 2021, 21(1): 71
- [28] Li M. Involvement of Mitochondrial Dynamics and Mitophagy in Sevoflurane-Induced Cell Toxicity [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2021, 2021: 6685468
- [29] Oshima Y, Otsuki A, Endo R, et al. The Effects of Volatile Anesthetics on Lung Ischemia-Reperfusion Injury: Basic to Clinical Studies[J]. *J Surg Res*, 2021, 260: 325-344
- [30] Pisano A, Torella M, Yavorovskiy A, et al. The Impact of Anesthetic Regimen on Outcomes in Adult Cardiac Surgery: A Narrative Review [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 35(3): 711-729
- [31] Wang J, Cheng C S, Lu Y, et al. Volatile Anesthetics Regulate Anti-Cancer Relevant Signaling[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 610514
- [32] Zuo Y, Chang Y, Thirupathi A. Prenatal sevoflurane exposure: Effects of iron metabolic dysfunction on offspring cognition and potential mechanism[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 81(1): 1-9