

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.08.006

不同剂量异氟醚对中年小鼠认知功能及海马 MBP 和 pNF-H 表达的影响 *

刘军昌 周翠红 薛 芬 王化宁 乔昱婷[△]

(空军军医大学第一附属医院心身科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:探讨异氟醚对中年小鼠认知功能及海马髓磷脂碱性蛋白 (MBP, myelin basic protein) 和磷酸化神经丝重亚单位 (pNF-H, phosphorylated neurofilament heavy chain) 表达的影响。**方法:**给予中年小鼠不同浓度的异氟醚处理, 实验分为对照组和异氟醚处理组 (0.5ISO, 1.0ISO, 1.5ISO), 其中异氟醚组小鼠细胞分别给予 0.5 MAC, 1.0 MAC 和 1.5 MAC 三个浓度的异氟醚处理 4 小时, 对照组给予 O₂ 处理 4 小时, 随后通过水迷宫测试检测其学习记忆能力变化, 通过免疫荧光检测海马形态结构及髓鞘相关蛋白 MBP 和 pNF-H 表达变化。**结果:**与对照组相比, (1) 类临床浓度的异氟醚处理不影响中年小鼠的自发运动能力 (总运动距离: sham: 7275.17 ± 1732.58; 0.5ISO: 8057.58 ± 1732.58; 1.0ISO: 7540.98 ± 1401.61; 1.5ISO: 8243.79 ± 1257.65; 运动速度: sham: 116.75 ± 22.35; 0.5ISO: 135.45 ± 32.84; 1.0ISO: 130.16 ± 21.38; 1.5ISO: 142.31 ± 20.58), 但 1.0 MAC 和 1.5 MAC 的异氟醚处理明显降低了中年小鼠在水迷宫目标象限的活动时间百分比 (sham: 58.62 ± 13.70; 0.5ISO: 48.92 ± 7.22; 1.0ISO: 31.23 ± 13.16; 1.5ISO: 30.29 ± 15.76) ($P < 0.05$), 且高浓度异氟醚作用强于低浓度异氟醚; (2) 1.0 MAC 和 1.5 MAC 的异氟醚处理明显下调了海马的 MBP 和 pNF-H 表达 (MBP: sham: 60.48 ± 8.20; 0.5ISO: 56.69 ± 7.86; 1.0ISO: 40.15 ± 4.50; 1.5ISO: 31.66 ± 5.46; pNF-H: sham: 62.23 ± 9.45; 0.5ISO: 55.47 ± 6.98; 1.0ISO: 40.16 ± 6.97; 1.5ISO: 30.94 ± 5.89) ($P < 0.05$), 造成了小鼠海马髓鞘结构损伤, 且高浓度损伤强于低浓度。**结论:**异氟醚可能通过下调中年小鼠海马 MBP 和 pNF-H 表达, 破坏海马髓鞘完整性而损伤小鼠的学习认知能力。

关键词: 异氟醚; 海马; 髓鞘; 学习认知

中图分类号: R-33; R338.2; R614 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)08-1425-05

Effect of Isoflurane on the Cognitive Function and Expression of Myelin basic Protein (MBP) and Phosphorylated Neurofilament Heavy Polypeptide (pNF-H) in the Hippocampus of Middle-aged Mice*

LIU Jun-chang, ZHOU Cui-hong, XUE Fen, WANG Hua-ning, QIAO Yu-ting[△]

(Department of Psychosomatic, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of isoflurane (ISO) on the cognitive function and the expression of myelin basic protein (MBP) and phosphorylated neurofilament heavy polypeptide (pNF-H) in the hippocampus of Middle-aged mice. **Methods:** Twenty-four 8-month-old mice were divided into control and isoflurane groups (0.5ISO, 1.0ISO and 1.5 ISO): control group was treated with O₂ for 4 hours and isoflurane treatment groups (0.5ISO, 1.0ISO and 1.5ISO) were treated with 0.5 MAC, 1.0 MAC and 1.5 MAC of isoflurane for 4 hours respectively (n = 6 for each group). After 24 hours of isoflurane treatment, cognitive function was determined by Morris Water Maze (MWM) test, and then mice were perfused and the expression of MBP and pNF-H in the hippocampus were detected by immunofluorescence method. **Results:** Compared with the control (sham: 0.53 ± 0.14), (1) 1.0MAC (0.31 ± 0.13) and 1.5 MAC (0.30 ± 0.16) isoflurane treatment significantly decreased the time spent in target quadrant with the platform of hippocampus of Middle-aged mice ($P < 0.05$); (2) 1.0MAC and 1.5 MAC isoflurane treatment significantly decreased the expression of MBP (sham: 60.48 ± 8.20; 0.5ISO: 56.69 ± 7.86; 1.0ISO: 40.15 ± 4.50; 1.5ISO: 31.66 ± 5.46) and pNF-H (sham: 62.23 ± 9.45; 0.5ISO: 55.47 ± 6.98; 1.0ISO: 40.16 ± 6.97; 1.5ISO: 30.94 ± 5.89) in hippocampus of Middle-aged mice ($P < 0.05$). **Conclusion:** Isoflurane exposure disturbed the expression of MBP and pNF-H in the hippocampus and induced memory impairment in middle-aged mice

Key words: Isoflurane; Hippocampus; Myelin sheath; Cognitive function

Chinese Library Classification (CLC): R33; R338.2; R614 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)08-1425-05

* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (81571309); 陕西省重点研发计划 (2017ZDXM-SF-047)

作者简介: 刘军昌 (1982-), 本科, 主治医师, 主要研究方向: 精神疾病的治疗及机制研究, E-mail: lj_c_xjyy@163.com

[△] 通讯作者: 乔昱婷, E-mail: qiaoyuting1230@126.com

(收稿日期: 2018-09-23 接受日期: 2018-10-17)

前言

异氟醚(isoflurane, ISO)是临床常用的一种吸入型麻醉剂,通过作用于中枢神经系统导致意识模糊或丧失以达到麻醉效果^[1]。近年来,对使用异氟醚麻醉导致的不良副反应受到了医生和患者的高度关注^[2]。研究表明异氟醚影响婴幼儿中枢神经发育,损伤新生大鼠的海马神经干细胞的活性及功能,促使神经元凋亡而影响系统神经发育,最终导致婴幼儿或幼龄动物发育期后认知功能障碍^[3-6],同样异氟醚也会影响成年大鼠的中枢神经系统,破坏其海马结构,导致其空间记忆能力下降^[7,8]。但是异氟醚影响成年个体的学习记忆功能的机制目前尚无定论。

海马体是一个涉及大脑高级功能重要的结构,海马结构完整性与学习认知空间记忆能力密切相关^[9]。髓磷脂碱性蛋白(MBP, myelin basic protein)是脊椎动物中枢神经系统少突细胞和周围神经系统雪旺细胞合成的一种强碱性膜蛋白,是少突胶质细胞发育成熟形成髓鞘的重要标志,是维持髓鞘结构和功能完整性的重要蛋白,他们都与学习认知功能密切相关。磷酸化神经丝重亚单位(pNF-H, phosphorylated neurofilament heavy chain)是轴突的主要结构蛋白,是轴突髓鞘化形成成熟髓鞘结构的另一个重要标志物,与海马结构功能完整性密切相关^[10]。研究表明,在阿尔兹海默症和多发性硬化等多种神经系统疾病中所表现的认知功能缺陷都与海马体髓鞘损伤有关^[11]。但是异氟醚是否会对成年个体海马髓鞘造成损伤并不清楚。因此,本实验以中年小鼠为对象,以MBP和pNF-H作为髓鞘结构完整性的检测指标,研究了异氟醚对其学习记忆能力和海马髓鞘结构的影响。

1 材料与方法

1.1 实验小鼠及分组

24只4月龄的雄性C57BL/6小鼠,购自空军军医大学实验动物中心,随机分为4组,每组6只:对照组(sham),0.5 ISO(n=6),1.0 ISO(n=6)和1.5ISO组。所用动物饲养在标准实验条件下(自由取食、水,12 h明与12 h暗的光照周期)。小鼠养至8月龄时开始实验。实验由空军军医大学动物研究伦理委员会批准。

1.2 实验仪器

Morris水迷宫检测系统,荧光显微镜(Leica),冰冻切片机(Leica),激光共聚焦显微镜(Olympus)。

1.3 实验试剂

异氟烷(扬子江药业集团有限公司),蛋白提取试剂盒(Key GEN BioTECH, KGP2100),Anti-MBP antibody(abcam, ab7260, Anti-pNF-H antibody(ab7795; Abcam), Donkey anti-Rabbit IgG(H+L) Alexa Fluor® 488 conjugate(Invitrogen, A-21206), Goat anti-Mouse IgG(H+L) Alexa Fluor® 555 conjugate(Invitrogen, A32727)。

1.4 麻醉方法

将24只小鼠随机分为四组,每组6只。对照组小鼠吸入100%氧气,0.5 ISO组小鼠吸入0.7%异氟醚(0.5 MAC[minimum alveol concentration])4 h,1.0 ISO组小鼠吸入1.4%异氟醚(1.0 MAC)4 h,1.5 ISO组小鼠吸入2.1%异氟醚(1.5 MAC)4 h。麻

醉过程中维持氧流量2 L/min,新鲜气流进入麻醉箱之前先湿化,麻醉过程中持续监测异氟醚浓度和CO₂浓度。将麻醉箱置于电热毯上面,以维持小鼠温,电热毯温度设为38℃。麻醉结束后,让小鼠吸入空气,待小鼠清醒能自由移动后放回笼中饲养。小鼠苏醒48 h后再进行水迷宫训练。

1.5 水迷宫测试

小鼠Morris水迷宫检测系统由一个不锈钢喷塑圆柱形水池和图像采集分析系统两部分组成。水池直径为122 cm,高51 cm。平台直径10 cm。按东南西北四个方向将水池平均划分为4个象限(NE、SE、SW、NW),象限池壁圆弧中点为可选的动物入水点,平台可置于任意一个象限的中央。图像采集分析系统记录动物游泳轨迹数据,用于指标的提取及分析^[12]。

学习记忆行为测试:实验第一天水池中不放置平台,让小鼠自由游泳2 min以适应环境(水温稳定在25±0.5℃,水深40 cm)。第二天实验时SE象限水面下1.5 cm处固定平台,选择一个入水点将动物面向池壁放入水中,由录像记录系统记录小鼠找到平台的时(逃避潜伏期)和游泳路径,小鼠找到平台后将其拿上平台,在平台上休息15 s再进行下一次试验,若60 s内未能找到平台则潜伏期记为60 s。每天训练4次,每次训练时间间隔为15 min,每次入水点顺序以半随机的方法安排,(同一次测试中所有动物的入水点相同,且在实验期间实验物品和人员位置固定不变),以小鼠4次训练潜伏期的平均值作为小鼠当日的学习成绩。如上连续训练3天。训练结束24 h后(实验第5天)给予上述麻醉处理。第六天拆除平台进行测试,选择NW象限作为入水象限,通过动物在60 s内穿过原平台位置的次数、原平台象限游程比率及时间比率(即动物在原平台象限的游程及时间占总游程及总时间的比率)来评价动物的空间记忆能力。

1.6 免疫荧光染色

水迷宫测试结束后将动物麻醉,采用4%的多聚甲醛进行灌注,取出大脑经过20%蔗糖脱水3天,30%蔗糖继续脱水3天后进行冰冻切片(12 μm),之后进行免疫银光染色。切片经PBS润洗10 min,12%山羊血清封闭20 min,然后在室温孵育—抗Anti-MBP(1:500)和Anti-pNF-H antibody(1:500)16 h,PBS洗3次,然后室温避光孵育二抗Donkey anti-Rabbit IgG(1:1000, Invitrogen),Donkey anti-mouse IgG(1:1000)2 h,PBS洗后封片,激光共聚焦显微镜检测拍照。

1.7 统计分析

数据经SPSS19.0进行统计分析表示。各组之间比较用单因素方差分析,两两数据比较前进行方差齐性检验,满足方差齐性则采用LSD-t检验,方差不齐则采用Dunnett T检验。设 $P < 0.05$ 时有统计学意义。

2 结果

2.1 异氟醚损伤中年小鼠的空间记忆能力

实验首先对小鼠进行3天的水迷宫训练,之后给予不同浓度的异氟醚处理,然后再回到水迷宫进行空间记忆能力测试,结果如图1所示。图1A和B显示,四组小鼠在水迷宫中运动的速度和运动总距离并无明显差异($F(3,20) = 1.327, p = 0.286$; $F(3,20) = 0.398, p = 0.756$),表明异氟醚处理对中年小鼠的运动

能力并无影响。图 1C 显示,四组小鼠进入目标象限活动的时间明显不同 ($F(3,20) = 1.327, p = 0.286$), 与对照组小鼠相比, 1.0ISO 和 1.5ISO 吸醚组小鼠在目标象限活动的时间明显减少

($P < 0.05$),与对照组相比,0.5ISO 组小鼠在目标象限的活动时间有所下降,但无明显差异($P = 0.488$),表明一定浓度的异氟醚处理对中年小鼠的空间记忆能力有明显损伤作用。

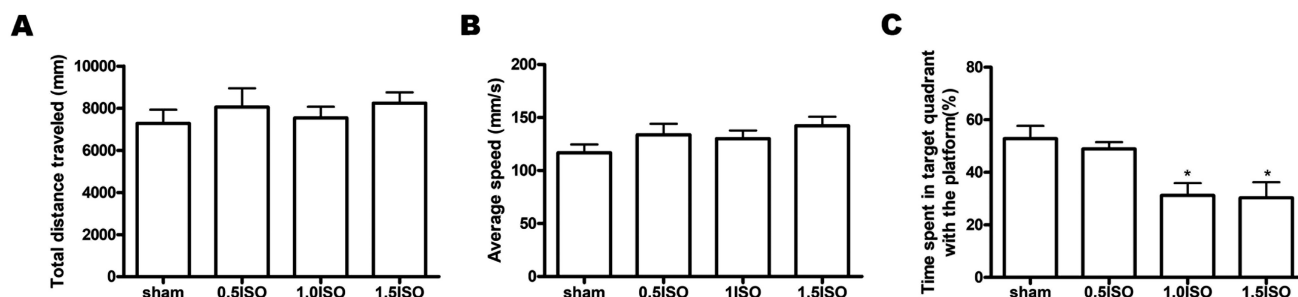


图 1 不同浓度异氟醚对中年小鼠学习认知的影响(水迷宫测试)。A.小鼠在水迷宫中运动的总距离;

B. 小鼠在水迷宫中运动速度;C.小鼠在目标象限的运动时间。

注:与 sham 组比 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Fig.1 Effect of isoflurane on the cognitive function of Middle-aged mice. A Total distance traveled in MWM test;

B. Average speed in MWM test; C. Percentage of time spent in Time spent in target quadrant with the platform.

Note: Compared with sham * $P < 0.05$, ** $P < 0.05$.

2.2 异氟醚处理影响中年小鼠海马的 MBP 和 pNF-H 表达

MBP 是脊椎动物中枢神经系统少突细胞和周围神经系统雪旺细胞合成的一种强碱性膜蛋白,pNF-H 是大脑中磷酸化水平最高的蛋白之一,他们都是维持髓鞘结构和功能完整性的重要蛋白,与学习认知功能密切相关^[10]。本实验使用免疫荧光的方法检测了异氟醚处理后小鼠海马的 MBP 和 pNF-H 的表达情况,结果如图 2 所示。MBP 和 pNF-H 在四组小鼠海马的表达

水平有明显差异($P < 0.05$)。光密度统计分析显示,与对照组相比,1.0ISO 和 1.5ISO 组的 MBP 和 pNF-H 阳性面积比例明显减少,差异有统计意义,0.5ISO 组的 MBP 和 pNF-H 阳性面积比例也比对照组少($P < 0.05$),但无统计差异。结果表明一定浓度的异氟醚会降低中年小鼠海马的髓鞘蛋白 MBP 和 pNF-H 的表达,损伤海马髓鞘结构。

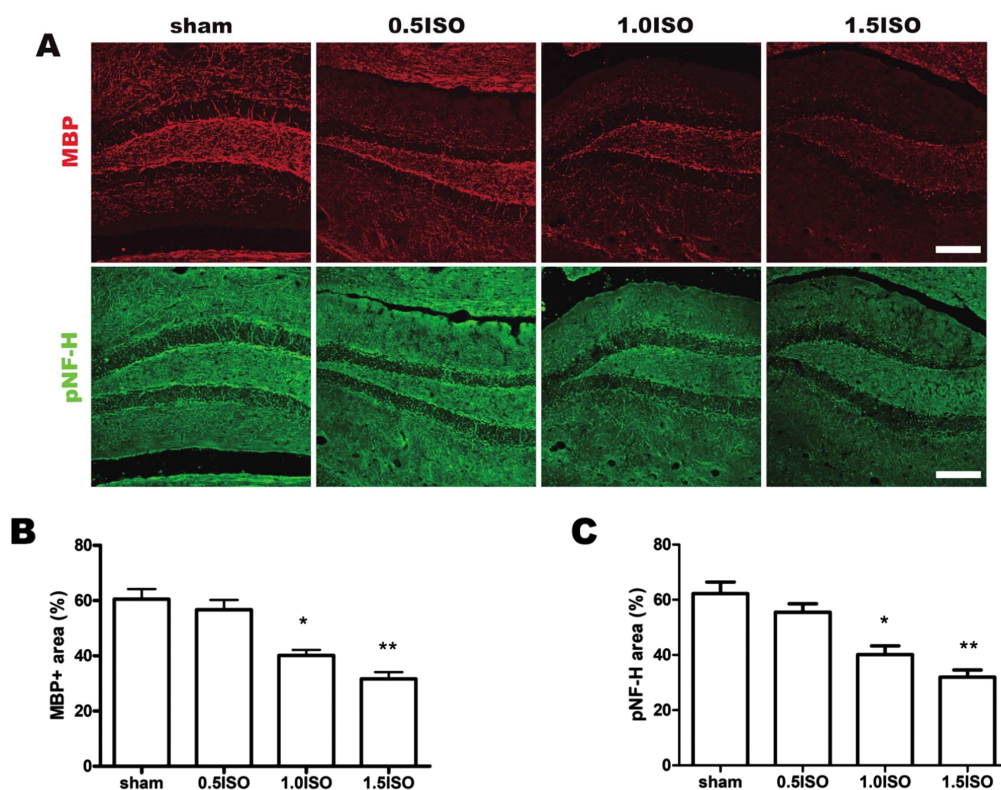


图 2 不同浓度异氟醚对中年小鼠海马形态及 MBP 和 pNF-H 表达的影响($\times 200$, 标尺 $200 \mu\text{m}$)。A.海马形态及 MBP(红色),pNF-H(绿色)表达;

B. 海马 MBP 阳性面积统计;C. 海马 pNF-H 阳性面积统计。

Fig.2 Effect of isoflurane on the expression of MBP (red) and pNF-H (green) in the hippocampus of Middle-aged mice ($\times 200$, Bar: $200 \mu\text{m}$).

A. Photomicrographs of hippocampus; B. Percentage of MBP+ area in hippocampus; C. Percentage of pNF-H+ area in hippocampus.

注:与 sham 组比 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Note: Compared with sham * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

3 讨论

异氟醚可以快速达到临床麻醉所需的遗忘、镇痛、催眠等诸多效果,是临床常用的吸入型麻醉剂。但是,异氟醚可能引起神经毒性,进而导致认知功能障碍或学习/记忆障碍,以手术后认知能力下降为特征的手术后认知功能障碍是使用异氟醚麻醉后产生的最常见的并发症之一。研究表明类似临床麻醉剂量的异氟醚(1.0 MAC-1.5 MAC)处理 2 小时就会明显降低大脑的乙酰胆碱水平,导致大鼠的学习记忆损伤^[13]。此外,还有研究显示 1.0 MAC 异氟醚处理 4 小时会激活 caspase-3 和 ERK1/2 信号通路促使小鼠神经元凋亡,抑制 NMDA 受体表达,导致小鼠的空间学习记忆能力受损^[14]。本研究给予中年小鼠 0.5 MAC, 1.0 MAC 和 1.5 MAC 三个浓度的异氟醚处理 4 小时,结果显示 0.5 MAC 的异氟醚对小鼠的学习记忆能力没有明显影响,1.0 MAC 的异氟醚造成明显抑制的学习记忆损伤,异氟醚浓度增至 1.5 MAC 时,小鼠的学习记忆障碍更明显,进一步证实了临床使用剂量范围类的异氟醚可以导致中年小鼠的学习记忆功能损伤。

关于异氟醚造成的学习记忆损伤机制目前尚无定论,其候选机制包括异氟醚造成的细胞毒性凋亡,神经信号传导环路改变等等^[15]。先前的研究已经异氟醚导致的学习认知损伤与其对海马神经元和星型胶质细胞的作用密切相关^[16,17]。髓鞘是包裹在神经细胞轴突外面的一层膜,能够促进神经递质的传递,对中枢神经系统的轴突发育和功能维持至关重要^[18]。近年来,越来越多的证据表明,髓鞘形成对神经信号通路至关重要,并将最终影响到认知功能(注意、学习和记忆等),与许多神经性疾病的学习认知障碍密切相关^[19]。髓鞘碱性蛋白(MBP, myelin basic protein)是中枢神经系统少突胶质细胞雪旺细胞合成的一种强碱性膜蛋白,是维持中枢神经系统髓鞘结构和功能的稳定性的重要组分^[20]。已有证据表明,少突胶质细胞和髓鞘功能异常是造成精神分裂症患者认知损害的使动因素,一些抗精神病药物的作用机制与少突胶质和髓鞘的存活与功能调节关系密切^[21]。影像学研究显示,精神分裂症患者前额叶、颞叶以及海马的白质完整性以及连接这些区域的神经束受到损害,髓鞘和少突胶质细胞有病理改变,髓鞘致密性减低、中枢神经系统内少突胶质细胞密度及数量减少,相关分析表明这些脑区的结构异常和精神分类症患者的临床症状和认知缺陷相关^[22,23]。也有研究显示髓鞘损伤也是导致抑郁症患者的学习记忆缺陷的因素之一。抑郁症患者前额叶、杏仁核和海马在神经元密度下降的同时,少突胶质细胞数目也显著降低,颞叶少突胶质细胞发育和髓鞘形成的相关基因表达均显著下降,成熟少突胶质细胞的功能蛋白髓鞘碱性蛋白(MBP)含量在背外侧前额叶深部显著降低^[24]。基础研究也表明毒性物质在仅损害胶质细胞而不影响前额叶神经元时仍可诱导实验大鼠表现明显抑郁样行为和学习记忆缺陷^[25]。目前很多精神药理基础和临床研究表明抗精神病药物与髓鞘和少突胶质细胞的存活与功能调节关系密切。5-HT 再摄取抑制剂(SSRI)类抗抑郁剂氟西汀可显著促进大鼠海马和前额叶神经元及胶质细胞再生。氟西汀可促慢性应激小鼠海马神经元和胶质再生,改善其学习记忆功能^[26]。此外还有研究显示,阿尔茨海默症模型小鼠海马齿状回的少突胶质细胞

退化增加,髓鞘蛋白 MBP 表达减少,而长期给予褪黑素治疗可以有效缓解模型小鼠的认知障碍,显著改善其海马结构损伤,恢复 MBP 表达,表明海马区髓鞘功能紊乱与神经系统疾病的认知障碍密切相关^[27-29]。术后认知障碍(Post-operative cognitive impairment, POCD)是临床常见的由麻醉剂引起的术后并发症,而 MBP 是 POCD 时脑损伤的标物之一,同时基础研究也显示异氟醚会促使新生小鼠少突胶质细胞凋亡,损伤其中枢神经系统髓鞘结构^[30]。磷酸化神经丝重亚单位(pNF-H, phosphorylated neurofilament heavy chain)是轴突的主要结构蛋白,是轴突髓鞘化形成成熟髓鞘结构的另一个重要标志物,与海马结构功能完整性密切相关^[31]。此外血清中的 pNF-H 水平高低也是临床中判断中枢神经系统疾病患者脑损伤程度的生物标志物之一^[32]。本研究给予中年小鼠不同浓度的异氟醚处理后,发现 1.0 MAC 和 1.5 MAC(类似临床麻醉剂量)的异氟醚处理 4 小时明显降低了海马中与髓鞘结构和功能密切相关的 MBP 和 pNF-H 蛋白表达量,表明异氟醚对中年小鼠学习记忆功能的损伤可能与海马中 MBP 和 pNF-H 表达减少有关。

综上所述,本研究给予 8 月龄的中年小鼠 0.5MAC, 1.0MAC, 1.5MAC 三个浓度的异氟醚处理 4 小时后,通过水迷宫实验检测小鼠的学习记忆功能的改变情况,通过免疫荧光染色检测了小鼠海马的 MBP 和 pNF-H 表达变化。水迷宫结果显示 1.0MAC, 1.5MAC 的异氟醚处理明显降低了小鼠在目标象限的活动时间,小鼠的学习记忆功能受损。同时免疫荧光结果显示 1.0MAC 和 1.5MAC 异氟醚处理组的小鼠海马 MBP 和 pNF-H 表达明显减少,海马髓鞘结构受损。以上结果表明类似临床麻醉剂量的异氟醚可能通过降低中年小鼠海马的 MBP 和 pNF-H 表达,破坏海马髓鞘结构和功能进而导致小鼠学习记忆功能损伤。这可能是临床上使用麻醉剂导致术后认知功能障碍发生的原因之一。但异氟醚损伤髓鞘的详细作用机制还有待进一步探索。

参考文献(References)

- [1] 周翠红, 顾婷, 何珊珊, 等. 异氟烷对小鼠神经干细胞 BDNF/Caspase3 及 Notch 信号相关基因表达的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(1): 16-19
- [2] Wang H L, Liu H, Xue Z G, et al. Minocycline attenuates post-operative cognitive impairment in aged mice by inhibiting microglia activation[J]. J Cell Mol Med, 2016, 20 (9): 1632-1639
- [3] Culley D J, Boyd J D, Palanisamy A, et al. Isoflurane decreases self-renewal capacity of rat cultured neural stem cells [J]. Anesthesiology, 2011, 115(4): 754-763
- [4] Zhu C, Gao J, Karlsson N, et al. Isoflurane anesthesia induced persistent, progressive memory impairment, caused a loss of neural stem cells, and reduced neurogenesis in young, but not adult, rodents [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2010, 30(5): 1017-1030
- [5] Wang N, Lu Y, Wang K, et al. Simvastatin Attenuates Neurogenetic Damage and Improves Neurocognitive Deficits Induced by Isoflurane in Neonatal Rats [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46(2): 618-632
- [6] Terushkin V, Brauer J, Bernstein L, et al. Effect of General Anesthesia on Neurodevelopmental Abnormalities in Children Undergoing Treatment of Vascular Anomalies With Laser Surgery: A

- Retrospective Review[J]. *Dermatol Surg*, 2017, 43(4): 534-540
- [7] Wang H L, Ma R H, Fang H, et al. Impaired Spatial Learning Memory after Isoflurane Anesthesia or Appendectomy in Aged Mice is Associated with Microglia Activation [J]. *J Cell Death*, 2015, 8(4): 9-19
- [8] Tachibana S, Hayase T, Osuda M, et al. Recovery of postoperative cognitive function in elderly patients after a long duration of desflurane anesthesia: a pilot study[J]. *J Anesth*, 2015, 29(4): 627-630
- [9] Song X, Han W, He R, et al. Alterations of Hippocampal Myelin Sheath and Axon Sprouting by Status Convulsion and Regulating Lingo-1 Expression with RNA Interference in Immature and Adult Rats[J]. *Neurochem. Res*, 2018, 43(3): 721-735
- [10] Tohda C, Naito R, Joyashiki E. Kihi-to, a herbal traditional medicine, improves Aβ₂₅₋₃₅-induced memory impairment and losses of neurites and synapses [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2008, 8(1): 9
- [11] Gibson E M, A C Geraghty, M Monje. Bad wrap: Myelin and myelin plasticity in health and disease[J]. *Dev Neurobiol*, 2018, 78(2):123-135
- [12] Cai Y, Peng Z, Guo H, et al. TREK-1 pathway mediates isoflurane-induced memory impairment in middle-aged mice [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2017, 145: 199-204
- [13] Zhou C H, Zhang Y H, Xue F, et al. Isoflurane exposure regulates the cell viability and BDNF expression of astrocytes via upregulation of TREK-1[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2017, 16(5): 7305-7314
- [14] Liu J, Wang P, Zhang X, et al. Effects of different concentration and duration time of isoflurane on acute and long-term neurocognitive function of young adult C57BL/6 mouse [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(9): 5828-5836
- [15] Mintz C D, Barrett K M, Smith S C, et al. Anesthetics interfere with axon guidance in developing mouse neocortical neurons in vitro via a gamma-aminobutyric acid type A receptor mechanism [J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(4): 825-833
- [16] Hao H, Wang S. Hypothermia induced by anesthesia regulates various signals expressions in the hippocampus of animals [J]. *Biomed. Pharmacother*, 2017, 95(5): 1321-1330
- [17] Xu J, Mathena R, Xu M, et al. Early Developmental Exposure to General Anesthetic Agents in Primary Neuron Culture Disrupts Synapse Formation via Actions on the mTOR Pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 1-16
- [18] Stedehouder J, Kushner S. Myelination of parvalbumin interneurons: a parsimonious locus of pathophysiological convergence in schizophrenia[J]. *Mol. Psychiatry*, 2017, 22(1): 4-12
- [19] Matsos A, Loomes M, Zhou I, et al. Chemotherapy-induced cognitive impairments: White matter pathologies [J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2017, 61: 6-14
- [20] Widder K, Träger J, Kerth A, et al. Interaction of Myelin Basic Protein with Myelin-like Lipid Monolayers at Air-Water Interface[J]. *Langmuir*, 2018, 34(21): 6095-6108
- [21] Takahashi N, Sakurai T, Davis K L, et al. Linking oligodendrocyte and myelin dysfunction to neurocircuitry abnormalities in schizophrenia[J]. *Prog Neurobiol*, 2011, 93(1): 13-24
- [22] Kolomeets N, Uranova N. Reduced oligodendrocyte density in layer 5 of the prefrontal cortex in schizophrenia [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 5 [Epub ahead of print]
- [23] Hamoda H, Makhoul A, Fitzsimmons J, et al. Abnormalities in thalamo-cortical connections in patients with first-episode schizophrenia: a two-tensor tractography study [J]. *Brain Imaging Behav*, 2018, 4 [Epub ahead of print]
- [24] Williams M, Sharma P, Macdonald C, et al. Axonal myelin decrease in the splenium in major depressive disorder [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 7 [Epub ahead of print]
- [25] Aston C, Jiang L, Sokolov B P. Transcriptional profiling reveals evidence for signaling and oligodendroglial abnormalities in the temporal cortex from patients with major depressive disorder[J]. *Mol Psychiatry*, 2005, 10(3): 309-322
- [26] Banasr M, Duman R S. Glial loss in the prefrontal cortex is sufficient to induce depressive-like behaviors[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(10): 863-870
- [27] Geurts J, Bö L, Roosendaal S, et al. Extensive hippocampal demyelination in multiple sclerosis [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2007, 66(9): 819-827
- [28] Quintana C, Bellefqih S, Laval J, et al. Study of the localization of iron, ferritin, and hemosiderin in Alzheimer's disease hippocampus by analytical microscopy at the subcellular level [J]. *J Struct Biol*, 2006, 153(1): 42-54
- [29] Stefanova N A, Maksimova K Y, Kiseleva E, et al. Melatonin attenuates impairments of structural hippocampal neuroplasticity in OXYS rats during active progression of Alzheimer's disease-like pathology[J]. *J Pineal Res*, 2015, 59(2): 163-177
- [30] Brambrink A, Back S, Riddle A, et al. Isoflurane-induced apoptosis of oligodendrocytes in the neonatal primate brain [J]. *Ann. Neurol*, 2012, 72(4): 525-535
- [31] Herrera M, Udovin L, Toro-Urrego N, et al. Palmitoylethanolamide ameliorates hippocampal damage and behavioral dysfunction after perinatal asphyxia in the immature rat brain[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 145
- [32] Steinacker P, Semler E, Anderl-Straub S, et al. Neurofilament as a blood marker for diagnosis and monitoring of primary progressive aphasia[J]. *Neurology*, 2017, 88(10): 961-969