

全身麻醉药对发育期脑神经毒性的基础研究进展

佟冬怡¹ 王微微² 吴子怡¹ 于威威¹ 徐莹¹ 张雅涵¹ 赵平¹

¹ 中国医科大学附属盛京医院麻醉科, 沈阳 110004; ² 名古屋大学大学院医学系研究科生物化学讲座分子细胞化学分野, 名古屋市 23100-2, 日本

通信作者: 赵平, Email: zhaop@sj-hospital.org

【摘要】 目前对于全身麻醉药毒性的基础实验研究主要包括啮齿类和非人灵长类种属动物, 上述动物研究已证实全身麻醉药可引起发育期大脑易损区域广泛的神经细胞凋亡、神经发育受损、突触可塑性改变、神经胶质细胞发育受损等一系列组织病理学变化, 这些组织病理学改变与成年期认知和学习记忆功能的改变的联系仍不十分明确, 基础实验研究已证实认知和学习记忆功能的改变与接触的全身麻醉药的种类、接触时间、频率等因素有关。现就全身麻醉药对发育期脑神经毒性动物实验研究的组织变化及远期认知学习记忆影响进行综述, 进一步通过动物实验探讨全身麻醉药对发育期脑的神经毒性作用, 为临床研究提供理论基础。

【关键词】 麻醉药, 全身; 发育期; 神经毒性; 基础研究

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81870838); 国家自然科学基金青年项目(81701219); 辽宁省高等学校基本科研项目(LQNK201712); 辽宁重点研发项目(2018225004)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.03.018

Basic studies on neurotoxicity of general anesthetics in the developing brain

Tong Dongyi¹, Wang Weiwei², Wu Ziyi¹, Yu Weiwei¹, Xu Ying¹, Zhang Yahan¹, Zhao Ping¹

¹Department of Anesthesiology, China Medical University, Shengjing Hospital, Shenyang 110004, China; ²Department of Molecular Biochemistry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 23100-2, Japan

Corresponding author: Zhao Ping, Email: zhaop@sj-hospital.org

【Abstract】 Animal researches on the toxicity of general anesthetics, mainly include laboratory studies from the rodent and non-human primate species. Basic studies have confirmed that general anesthetics can cause widely apoptosis in vulnerable regions of brain, changes on neurogenesis, synaptic plasticity, development of glial cells, and a series of histopathological changes. However, it is still uncertain of the relationship between the histopathological changes and cognitive changes, as well as learning and memory. And basic studies have also confirmed that the outcome of cognition and learning memory dysfunction is related to the species of anesthetics, the exposure period, the exposure frequency and other factors. To make a review of recent animal researches on the neurotoxicity of the general anesthetic in fields of histopathology and long-term behavior in the developing period, to further explore the neurotoxic effect of general anesthetics on the development of brain in the development of the brain through animal experiments, and provide a theoretical basis for clinical research.

【Key words】 Anesthetics, general; Developing period; Neurotoxicity; Basic research

Fund program: National Natural Science Foundation of China (General Program)(81870838); National Natural Science Foundation of China (Youth Project)(81701219); Basic Research Program of Junior University of Liaoning Province (LQNK201712); Key Research Program of Liaoning Province(2018225004)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.03.018

近年来,全身麻醉药对发育期脑的影响引起广泛关注,自 1999 年 Ikonomidou 等^[1]首次报道新生儿大鼠给予氯胺酮发生广泛脑神经细胞凋亡后,相

继出现大量针对全身麻醉药对发育期脑神经毒性影响的基础和临床实验研究。2016 年 12 月,美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA)

在声明中指出:婴幼儿或孕妇须谨慎使用全身麻醉和镇静药物,即“近期的人体研究虽提示,单次、较短时间内使用全身麻醉或镇静药物不会对婴幼儿远期行为或学习能力产生不良影响,但小于 3 岁的儿童或妊娠晚期的孕妇,在手术或其他治疗中多次或长时间使用全身麻醉或镇静药物,可能对儿童的脑发育产生影响。为更好地让公众知晓这种潜在的风险,谨此要求在全身麻醉和镇静药物的说明书上增加这类警示信息”。美国 FDA 的这则公告引起人们对全身麻醉和镇静药物一定程度上的担忧,同时也引发了麻醉学界对全身麻醉药神经毒性这一问题的热烈讨论。本文就目前全身麻醉药对发育期脑神经毒性的动物研究情况进行综述。

1 全身麻醉药毒性的啮齿类动物实验研究

1.1 神经毒性的组织形态学变化

1.1.1 神经细胞凋亡

全身麻醉药诱发的神经细胞凋亡具有接触时期、接触时长和剂量的依赖性,以及细胞类型和脑区的特异性^[2-5],且联合用药产生的神经毒性更强。在啮齿类和灵长类动物的胚胎期和新生期,大脑处于快速发育阶段,此阶段神经细胞快速增殖、生长,突触形成高度活跃。在母体孕中期全身麻醉药暴露对胎儿神经发育影响的研究中,首次报道给予孕中期大鼠(孕 14 d)1.4%异氟醚麻醉 4 h,其后代远期的空间工作记忆能力受到损害^[6]。在随后的研究中,Zheng 等^[7]给予 14 d 胎鼠 2.5%七氟醚麻醉 2 h 后,发现广泛的神经细胞凋亡,并观察到远期的学习记忆障碍。孕晚期研究中,Rizzi 等^[8]发现孕早、中、晚期的豚鼠接受复合麻醉后,孕早期及中期豚鼠的后代有显著的神经元凋亡和坏死,孕晚期豚鼠的后代无显著改变。而在全身麻醉药对啮齿类动物脑发育期的毒性研究更多的集中在新生期:Ikonomidou 等^[1]首次报道 7 日龄大鼠氯胺酮麻醉后,发生广泛脑神经细胞凋亡的退行性改变;Loepke 等^[9]发现新生小鼠异氟醚麻醉后,大脑神经元发生普遍退化,这一结论在随后的大量新生期全身麻醉药暴露的毒性研究中被证实。全身麻醉药引起神经退行性变与暴露时长和药物剂量有关:Stratmann 等^[10]将 7 日龄大鼠给予异氟醚麻醉 1、2 h 和 4 h,脑神经元凋亡随麻醉暴露

时间延长而增加,但也有研究证实,重复应用氯胺酮(25 mg/kg)或单次高剂量(75 mg/kg)应用并不会对幼鼠大脑产生神经毒性作用。另外,联合用药作用强于单独用药:咪达唑仑联合应用氯胺酮较单独应用加重诱导 7 日龄小鼠发生神经退行性细胞凋亡。

吸入麻醉药引起细胞凋亡的部位相似,包括丘脑、纹状体、海马和第 II/III 层新皮质等脑区。进一步研究发现,在同一种属,不同脑区神经细胞凋亡的易损期有所不同。Deng 等^[4]证实,小鼠不同脑区神经细胞对异氟醚引起的细胞凋亡毒性的敏感期不同,7 日龄小鼠大脑皮质区神经细胞对 1.5%异氟醚麻醉 6 h 的凋亡作用最为敏感,而海马齿状回颗粒细胞的凋亡易损期为幼年期(即 21 日龄)。Hofacer 等^[5]进一步研究发现,将 21 日龄小鼠给予 1.5%异氟醚麻醉 6 h,海马区凋亡的颗粒细胞大多处于未成熟阶段,这说明不同脑区对全身麻醉药神经凋亡的易损期取决于细胞年龄。Zhou 等^[11]研究发现麻醉引起易损细胞的种类也不相同,在 7 日龄大鼠的皮质区发现 γ 氨基丁酸(γ aminobutyric acid, GABA)细胞和谷氨酸细胞比胆碱能细胞更敏感。

1.1.2 突触发育受损

麻醉药诱发的神经毒性过程中,突触异常是其中的关键因素。短时间全身麻醉药麻醉即可迅速引起突触发生期小鼠大脑神经突触树突密度和形态改变,引起突触蛋白表达改变,从而损害神经元环路形成和功能。Head 等^[12]研究发现,全身麻醉药会引起啮齿类动物出生后早期不同脑区突触数量长期显著降低。这种影响会持续到成年期,并进一步影响损害神经网络的突触传递^[13]。然而,全身麻醉药对突触数量的影响具有暴露时间窗特异性。Briner 等^[14]研究发现,将 16 日龄大鼠分别给予 1.5%异氟醚麻醉 30、60 min 和 120 min,观察到树突棘密度增加。异氟醚能使轴突生长速度变缓,轴突总长度及分支数目减少。另外,全身麻醉药对突触数量影响与麻醉药物总量有关。Amrock 等^[15]研究发现,反复七氟醚麻醉会导致大量的突触数目减少,其结果与麻醉药物总体用量有关,而不是麻醉药物麻醉的频率。

1.1.3 神经发生抑制

全身麻醉药对啮齿类动物神经发生的影响主

要作用于胚胎期皮质的神经干细胞和出生后海马齿状回的颗粒前体细胞。低剂量短时间全身麻醉药暴露促进神经元发生,而大剂量长时间暴露抑制神经元发生。丙泊酚和氯胺酮都可通过对神经干细胞的增殖、分化产生影响,进而发挥其神经毒性作用。Stratmann 等^[10]通过观察异氟醚对 7 日龄新生大鼠和 60 日龄成年大鼠神经再生和远期认知功能变化研究发现,1 MAC 异氟醚 4 h 能降低新生大鼠海马齿状回颗粒下区前体细胞增殖、迁移。同样,Zhu 等^[16]比较将 14 日龄和 60 日龄大鼠连续 4 d 给予异氟醚麻醉(35 min/d),发现 14 日龄麻醉组大鼠海马神经干细胞数量减少。一项将 7 日龄大鼠给予 3%~5%七氟醚麻醉 4 h 的研究显示,七氟醚会影响前体细胞增殖。另外,Krzisch 等^[17]研究认为,全身麻醉药对海马区新生颗粒细胞的影响具有细胞年龄特异性,观察发现全身麻醉显著降低 17 日龄新生神经细胞的存活和树突成熟,而非 11 日龄。如前所述,Hofacer 等^[5]也证实,21 日龄小鼠给予 1.5%异氟醚麻醉 6 h,在海马齿状回区凋亡的颗粒细胞多数处于未成熟阶段。

1.1.4 神经胶质细胞发育受损

Culley 等^[18]研究发现,在异氟醚引起新生大鼠皮质区神经细胞凋亡中,极少数为胶质细胞,新的证据也并未发现异氟醚对胶质细胞增殖的影响。研究观察到胶质细胞增殖破坏发生在给予 1~2 日龄大鼠 3%异氟醚麻醉 24 h 组,而给予 1.4%异氟醚麻醉 4 h 组未发生破坏现象,提示胶质细胞的破坏也与全身麻醉药接触时间和剂量等因素有关。

1.2 神经毒性对认知、学习和记忆功能的影响

1.2.1 神经细胞凋亡对认知、学习和记忆功能的影响

尽管大量动物研究发现全身麻醉药诱导发育期动物神经细胞凋亡与远期认知功能障碍相关,但神经细胞的凋亡可能不是引发幼年动物远期认知功能障碍的机制。正常情况下中枢神经系统在发育过程中需通过生理性凋亡清除部分未成熟神经元以促进结构、功能成熟,其神经元密度下降率也在 50%左右。Loepke 等^[9]的研究进一步证明此观点,他们将新生小鼠给予异氟醚麻醉,虽然各脑区都出现神经退行性变,但皮质、丘脑、海马等功能区的神经

元密度与对照组差异无统计学意义,11 周后暴露组小鼠运动与认知功能都无减退。研究者认为短时间的全身麻醉药造成的神经元凋亡不会对脑的结构和功能造成影响。

1.2.2 海马损伤对认知、学习和记忆功能的影响

海马与学习记忆密切相关,有研究观察七氟醚抑制新生大鼠海马细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinases 1/2, ERK1/2) 的活化,其中 ERK1/2 可诱发长时程增强(long-term potentiation, LTP),由于 ERK1/2 活化被抑制,新生大鼠空间学习记忆能力发生障碍。

1.2.3 全身麻醉药接触时间的影响

Shen 等^[19]对 6 日龄小鼠连续给予 3%七氟醚或 9%地氟醚麻醉 3 d,每天 2 h,观察到小鼠出生后 1 个月时出现认知功能损伤。然而,单次给予 3%七氟醚 2 h 组和 9%地氟醚 3 d 组并未发现其后的认知功能障碍。另外一项研究显示,将 7 日龄大鼠给予 1.8%异氟醚麻醉 2 h,每 3 d 一次,连续 3 d,这种异氟醚的反复麻醉较单一麻醉更能引起严重的长期记忆损伤^[20]。这一研究结果与 Zhu 等^[16]的研究结果相一致,即将 14 日龄大鼠给予 1.7%异氟醚麻醉 35 min,连续 5 d,每天 1 次。而在大鼠单一 4 h 异氟醚麻醉组中,也同样发现认知障碍。因此,全身麻醉药麻醉时间可能是引起远期行为学障碍的关键因素。

1.2.4 不同吸入麻醉药对认知、学习和记忆功能的影响

Liang 等^[21]研究发现,7 日龄大鼠给予 0.75%异氟醚麻醉 6 h 与给予 1.1%七氟醚麻醉 6 h 相比,异氟醚发生更为严重的神经退行性变,但是两种药物都未发现成年后的学习、记忆障碍。而 Istaphanous 等^[22]对 7 日龄小鼠使用高浓度吸入麻醉药(7.4%地氟醚、1.5%异氟醚或 2.9%七氟醚),未发现三者对认知功能影响的差异。而 Kodama 等^[23]研究结果发现对比 3%七氟醚和 2%异氟醚,8%地氟醚具有更高的毒性作用,并观察到短期和长期的记忆损害。

2 全身麻醉药毒性的非人灵长类动物实验研究

目前,大多数动物实验研究多以啮齿类动物为

研究对象,但由于啮齿动物与人类的生理构造有很大差异,不同种属动物产生相同的麻醉/镇痛效应所需要的药物剂量相差很多,它们对麻醉药物的易感期也有很大差异。因此,非人灵长类动物的前瞻性研究无疑比从啮齿类动物实验中得到的结论更接近人类。

2.1 组织形态学变化

在第 1 个非人灵长类动物研究中,研究组分为 4 组,分别为孕 122 d 氯胺酮麻醉 24 h 组、出生后 5 d 氯胺酮麻醉 24 h 组、出生后 35 d 氯胺酮麻醉 24 h 组和出生后 5 d 氯胺酮麻醉 3 h 组,在孕 122 d 氯胺酮麻醉 24 h 组,其子代多个脑区有显著的神经细胞凋亡,而出生后 5 d 氯胺酮麻醉 24 h 组,同样观察到神经细胞凋亡。Brambrink 等^[24]研究发现,新生猕猴应用氯胺酮或丙泊酚后,脑内均可观察到神经细胞和少突胶质细胞凋亡。5~6 日龄猕猴连续 24 h 给予氯胺酮麻醉能引发神经细胞凋亡。在异氟醚影响的研究中,将 5~6 日龄猕猴给予 1.5% 异氟醚麻醉 5 h,能发现显著的神经细胞和胶质细胞凋亡,70% 一氧化二氮复合 1% 异氟醚麻醉 8 h 组前脑区、颞回区和海马区均发现神经细胞凋亡和坏死,但在单独使用 70% 一氧化二氮或 1% 异氟醚麻醉组却未发现此凋亡现象。这一结果提示了异氟醚产生神经凋亡作用的浓度依赖性。Creeley 等^[25]研究发现,120 日龄胎猴给予异氟醚麻醉 5 h,胎猴脑区神经细胞和少突胶质细胞凋亡数量明显高于对照组。在非人灵长类动物的研究中同样发现,全身麻醉药引起神经细胞的凋亡具有细胞特异性,即中间细胞和少突胶质细胞对全身麻醉药引起的神经凋亡更加敏感。

2.2 认知、学习和记忆功能变化

Paule 等^[26]观察出生后 1 周猕猴 24 h 连续氯胺酮麻醉,随后的认知功能评价指标较对照组减低。另一项研究中,新生儿猕猴七氟醚暴露并未引起儿童期学习记忆和行为学的异常,且在海马和大脑皮质未发现神经细胞、突触蛋白和树突棘蛋白水平的变化^[27]。Raper 等^[28]研究发现,将 6~10 日龄猕猴给予七氟醚麻醉 4 h,并在出生后 14 d 和出生后 28 d 再次重复给予七氟醚 4 h 暴露,6 个月时发现麻醉组猕猴情绪行为增加。Coleman 等^[29]研究认为新生儿猕猴在反复 3 次给予异氟醚较单次给予异氟醚

麻醉 5 h 后,在出生后 1 个月时更易出现焦虑行为。

综上所述,尽管目前全身麻醉药对发育期脑神经毒性基础研究众多,但动物实验仍存在一定的局限性,对于动物实验结论是否能应用于临床仍存在争议,全身麻醉药对发育期脑神经毒性问题需进一步深入研究和探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain [J]. *Science*, 1999, 283 (5398): 70-74. DOI:10.1126/science.283.5398.70.
- [2] Fredriksson A, Pontén E, Gordh T, et al. Neonatal exposure to a combination of N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits[J]. *Anesthesiology*, 2007, 107(3): 427-436. DOI:10.1097/01.anes.0000278892.62305.9c.
- [3] 任艺, 菅敏钰, 王云珍, 等. 全身麻醉药物的神经毒性实验研究进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2018, 39(1): 84-87, 91. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2018.01.019.
- [4] Deng M, Hofacer RD, Jiang C, et al. Brain regional vulnerability to anaesthesia-induced neuroapoptosis shifts with age at exposure and extends into adulthood for some regions [J]. *Br J Anaesth*, 2014, 113(3): 443-451. DOI:10.1093/bja/aet469.
- [5] Hofacer RD, Deng M, Ward CG, et al. Cell age-specific vulnerability of neurons to anesthetic toxicity [J]. *Ann Neurol*, 2013, 73 (6): 695-704. DOI:10.1002/ana.23892.
- [6] Palanisamy A, Baxter MG, Keel PK, et al. Rats exposed to isoflurane in utero during early gestation are behaviorally abnormal as adults [J]. *Anesthesiology*, 2011, 114 (3): 521-528. DOI:10.1097/ALN.0b013e318209aa71.
- [7] Zheng H, Dong Y, Xu Z, et al. Sevoflurane anesthesia in pregnant mice induces neurotoxicity in fetal and offspring mice [J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(3): 516-526. DOI:10.1097/ALN.0b013e3182834d5d.
- [8] Rizzi S, Carter LB, Ori C, et al. Clinical anesthesia causes permanent damage to the fetal guinea pig brain [J]. *Brain Pathol*, 2008, 18(2): 198-210. DOI:10.1111/j.1750-3639.2007.00116.x.
- [9] Loepke AW, Istaphanous GK, McAuliffe JJ 3rd, et al. The effects of neonatal isoflurane exposure in mice on brain cell viability, adult behavior, learning, and memory[J]. *Anesth Analg*, 2009, 108 (1): 90-104. DOI:10.1213/ane.0b013e31818cedb29.
- [10] Stratmann G, Sall JW, Eger EI 2nd, et al. Increasing the duration of isoflurane anesthesia decreases the minimum alveolar anesthetic concentration in 7-day-old but not in 60-day-old rats[J].

- Anesth Analg, 2009, 109(3): 801-806. DOI:10.1213/ane.0b013e3181aff364.
- [11] Zhou ZW, Shu Y, Li M, et al. The glutaminergic, GABAergic, dopaminergic but not cholinergic neurons are susceptible to anaesthesia-induced cell death in the rat developing brain[J]. Neuroscience, 2011, 174: 64-70. DOI:10.1016/j.neuroscience.2010.10.009.
- [12] Head BP, Patel HH, Niesman IR, et al. Inhibition of p75 neurotrophin receptor attenuates isoflurane-mediated neuronal apoptosis in the neonatal central nervous system[J]. Anesthesiology, 2009, 110 (4): 813-825. DOI:10.1097/ALN.0b013e31819b602b.
- [13] DiGruccio MR, Joksimovic S, Joksovic PM, et al. Hyperexcitability of rat thalamocortical networks after exposure to general anesthesia during brain development[J]. J Neurosci, 2015, 35(4): 1481-1492. DOI:10.1523/JNEUROSCI.4883-13.2015.
- [14] Briner A, Nikonenko I, De Roo M, et al. Developmental stage-dependent persistent impact of propofol anesthesia on dendritic spines in the rat medial prefrontal cortex [J]. Anesthesiology, 2011, 115(2): 282-293. DOI:10.1097/ALN.0b013e318221fbbd.
- [15] Amrock LG, Starner ML, Murphy KL, et al. Long-term effects of single or multiple neonatal sevoflurane exposures on rat hippocampal ultrastructure[J]. Anesthesiology, 2015, 122(1): 87-95. DOI:10.1097/ALN.0000000000000477.
- [16] 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. DOI:10.1038/jcbfm.2009.274.
- [17] Krzisch M, Sultan S, Sandell J, et al. Propofol anesthesia impairs the maturation and survival of adult-born hippocampal neurons [J]. Anesthesiology, 2013, 118 (3): 602-610. DOI:10.1097/ALN.0b013e3182815948.
- [18] Culley DJ, Cotran EK, Karlsson E, et al. Isoflurane affects the cytoskeleton but not survival, proliferation, or synaptogenic properties of rat astrocytes in vitro [J]. Br J Anaesth, 2013, 110 (Suppl 1): i19-i28. DOI:10.1093/bja/aet169.
- [19] Shen X, Dong Y, Xu Z, et al. Selective anesthesia-induced neuroinflammation in developing mouse brain and cognitive impairment[J]. Anesthesiology, 2013, 118(3): 502-515. DOI:10.1097/ALN.0b013e3182834d77.
- [20] Murphy KL, Baxter MG. Long-term effects of neonatal single or multiple isoflurane exposures on spatial memory in rats[J/OL]. Front Neurol, 2013, 4: 87. DOI:10.3389/fneur.2013.00087.
- [21] Liang G, Ward C, Peng J, et al. Isoflurane causes greater neurodegeneration than an equivalent exposure of sevoflurane in the developing brain of neonatal mice[J]. Anesthesiology, 2010, 112 (6): 1325-1334. DOI:10.1097/ALN.0b013e3181d94da5.
- [22] Istaphanous GK, Ward CG, Nan X, et al. Characterization and quantification of isoflurane-induced developmental apoptotic cell death in mouse cerebral cortex [J]. Anesth Analg, 2013, 116(4): 845-854. DOI:10.1213/ANE.0b013e318281e988.
- [23] Kodama M, Satoh Y, Otsubo Y, et al. Neonatal desflurane exposure induces more robust neuroapoptosis than do isoflurane and sevoflurane and impairs working memory [J]. Anesthesiology, 2011, 115(5): 979-991. DOI:10.1097/ALN.0b013e318234228b.
- [24] Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS, et al. Isoflurane-induced neuroapoptosis in the neonatal rhesus macaque brain [J]. Anesthesiology, 2010, 112(4): 834-841. DOI:10.1097/ALN.0b013e3181d049cd.
- [25] Creeley CE, Dikranian KT, Dissen GA, et al. Isoflurane-induced apoptosis of neurons and oligodendrocytes in the fetal rhesus macaque brain[J]. Anesthesiology, 2014, 120(3): 626-638. DOI:10.1097/ALN.0000000000000037.
- [26] Paule MG, Li M, Allen RR, et al. Ketamine anesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys[J]. Neurotoxicol Teratol, 2011, 33(2): 220-230. DOI:10.1016/j.ntt.2011.01.001.
- [27] Zhou L, Wang Z, Zhou H, et al. Neonatal exposure to sevoflurane may not cause learning and memory deficits and behavioral abnormality in the childhood of Cynomolgus monkeys[J/OL]. Sci Rep, 2015, 5: 11145. DOI:10.1038/srep11145.
- [28] Raper J, Alvarado MC, Murphy KL, et al. Multiple anesthetic exposure in infant monkeys alters emotional reactivity to an acute stressor[J]. Anesthesiology, 2015, 123(5): 1084-1092. DOI:10.1097/ALN.0000000000000851.
- [29] Coleman K, Robertson ND, Dissen GA, et al. Isoflurane anesthesia has long-term consequences on motor and behavioral development in infant rhesus macaques[J]. Anesthesiology, 2017, 126(1): 74-84. DOI:10.1097/ALN.0000000000001383.

(本文编辑:张丽)