

七氟醚在脑中风疾病中的神经保护作用研究进展

刘贝贝¹, 林晓婉¹, 马丽², 郭文治^{2*} (1.山西医科大学麻醉学系, 太原 030001; 2.解放军总医院第七医学中心麻醉科, 北京 100700)

摘要: 脑中风是一种以脑部缺血和出血性损伤为主要临床表现的疾病。它是全球性死亡的主要原因之一, 可以引起患者严重的长期残疾和认知功能障碍。然而, 目前可用在脑中风患者身上的有效保护措施非常有限, 尤其是针对那些围手术期患者。近年来, 包括七氟醚在内的多种吸入麻醉剂的介入为脑缺血中风患者的神经保护开辟了一条新道路。在大脑缺血损伤中, 七氟醚可以通过抗氧化、抗凋亡、抑制炎症反应、调节大脑血流量、维持血脑屏障和促进神经再生等来发挥神经保护作用。此文对七氟醚在脑缺血-再灌注损伤中的临床应用及神经保护作用相关机制进行综述, 旨在阐明七氟醚在脑中风中的神经保护中的重要作用。

关键词: 七氟醚; 脑缺血; 预处理; 后处理; 神经保护

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)10-1265-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.10.021

引用本文: 刘贝贝, 林晓婉, 马丽, 等. 七氟醚在脑中风疾病中的神经保护作用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(10): 1265-1268.

Research Progress on Neuroprotective Effect of Sevoflurane Against Cerebral Ischemic Stroke

LIU Beibei¹, LIN Xiaowan¹, MA Li², GUO Wenzhi^{2*} (1.Department of Anesthesiology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2.Department of Anesthesiology, Seventh Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100070, China)

ABSTRACT: Stroke is a disease characterized by brain ischemia and hemorrhagic injury. It is one of the leading causes of global death and can cause severe long-term disability and cognitive dysfunction in patients. However, the effective protective measures currently available for patients with stroke are very limited, especially for perioperative patients. In recent years, the involvement of various inhaled anesthetics, including sevoflurane, has opened a new path for neuroprotection in patients with cerebral ischemic stroke. In cerebral ischemic injury, sevoflurane can play a neuroprotective role, such as anti-oxidation, anti-inflammatory, anti-apoptosis, regulation of cerebral blood flow and substance metabolism, maintenance of blood-brain barrier and neural remodeling. This article reviews the clinical application and neuroprotective mechanisms of sevoflurane in cerebral ischemia-reperfusion injury, which aims to elucidate the important role of sevoflurane in the neuroprotection of stroke.

KEYWORDS: sevoflurane; cerebral ischemia; preconditioning; postconditioning; neuroprotection

据有关估计, 每年有将近 600 万人死于中风, 其终身患病风险为 8%~10%, 缺血性中风占有中风的 85%, 而出血性中风仅占 15%^[1]。在大脑缺血时, 细胞内的 ATP 因氧化磷酸化过程受阻而减少, 细胞外空间中的二氧化碳滞留, 细胞发生酸中毒^[2-3]; 再灌注时, 细胞内出现钙超载, 线粒体遭到破坏, 诱导线粒体膜通道孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)的开启, 使大量游离的活性氧自由基产生^[4], 引起炎症反应, 神经系统将会受到严重的损害。而最近的临床研究表明, 在神经外科和心血管外科手术(如颈动脉内膜切除术、颅内动脉瘤切除术)中, 患者具有较高的缺血-再灌注损伤(cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI)的风险, 在术后可能会发生严重的不可逆转的神经功能损

害^[5]。如何解决脑缺血引起的神经组织损伤, 是麻醉师和围手术期护理人员面临的巨大挑战。七氟醚作为一种常用的吸入麻醉药, 在临床手术麻醉中广泛应用。研究发现, 在 CIRI 时应用七氟醚可以起到神经保护作用。本研究将对近年来有关七氟醚对 CIRI 的神经保护作用及相关机制进行简要综述。

1 七氟醚在脑 CIRI 中的临床应用

1.1 七氟醚的临床干预措施

七氟醚在 CIRI 中的临床应用包括预处理和后处理。七氟醚预处理是在大脑缺血前进行的七氟醚干预, 它模拟大脑缺血预处理, 通过激活大脑中的各种防御机制, 提高大脑对缺血-再灌注的耐受性, 减少缺血再灌注损伤。早期的七氟醚预处理是通过直接作用于 ATP 敏感性钾通道来调节蛋

基金项目: 国家自然科学基金项目(81701072)

作者简介: 刘贝贝, 女, 硕士生 Tel: 13520294376
13683545886 E-mail: elite2005gg@163.com

E-mail: 1907789514@qq.com *通信作者: 郭文治, 男, 博士, 副主任医师 Tel:

白激酶 C(protein kinase C, PKC)和腺苷受体的活性,起到相应的神经保护作用,而晚期的预处理是通过合成新的信号转导蛋白来发挥神经保护作用,此过程一般会持续 24~72 h^[6]。七氟醚后处理是在大脑缺血后再灌注前进行的七氟醚处理。后处理减少了细胞内 Ca^{2+} 的蓄积,使缺血期间产生的代谢产物逐渐被排出,降低了重新恢复血流时对神经细胞的损害^[7]。在动物研究和临床研究中,七氟醚后处理与七氟醚预处理都起到了良好的神经保护作用^[8]。

1.2 在颅脑手术中应用七氟醚

在颅脑手术过程中,良好的麻醉状态是保证手术成功的关键。七氟醚由于理化性质较稳定,诱导迅速,气道刺激小,在术中血流动力学较平稳,常被应用在颅脑相关手术中。有研究发现,在颅内操作期间使用 1.0 MAC 或 1.5 MAC 的七氟醚联合瑞芬太尼麻醉,可以降低大脑代谢率,但是对大脑的血糖无明显的影响^[9]。另外,在行颅内动脉瘤夹闭术时,有研究者发现^[10],在载瘤动脉阻断前和载瘤动脉再通后使用 2%七氟醚复合静脉药麻醉的患者与全凭静脉药麻醉的患者相比,前者颈内静脉血中的炎症相关因子和过氧化物水平明显减少,可以说明七氟醚在脑 CIRC 中具有一定的抗炎和抗氧化的脑保护作用^[10]。

1.3 在体外循环中应用七氟醚

体外循环是心脏手术期间用来支持全身血供和氧供的重要操作。作为一种比较安全的吸入麻醉剂,七氟醚在心脏手术麻醉过程中起到了重要作用。在对 1 例烟雾病患者实施心脏手术时,有人观察到使用 1%~1.5%的七氟醚维持麻醉时,七氟醚可以使脑血管舒张,脑血流量增加。当平均动脉压>70 mmHg 时,七氟醚可以使患者局部脑氧饱和度维持在基线值的 80%,起到了良好的神经保护作用。并且,使用脑单光子发射计算机断层扫描时没有检测到神经功能的进一步受损。该病例说明了,七氟醚预处理可以调节脑血流量和代谢率,起到了神经保护作用^[11]。另有一项关于心脏瓣膜置换术的研究发现,在阻断升主动脉前和开放升主动脉后早期使用 2%七氟醚 15 min 可以减少体外循环后脑部的炎症反应,起到神经保护作用^[12]。

2 七氟醚可以减轻大脑 CIRC 的可能机制

2.1 抗氧化

在 CIRC 中,七氟醚可以通过多种途径加强内源性抗氧化作用。在小鼠大脑中动脉闭塞中发现,七氟醚预处理可以加速抗氧化相关因子的核转位^[13],

上调超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-PX)^[14],减少氧化损伤,起到神经保护作用。在脑缺血损伤后,应用七氟醚可以激活 PI3K/Akt 介导的信号通路^[15],增加线粒体特异性抗氧化酶,如热休克蛋白 60(heat shock protein-60, HSP60)、过氧化物还原酶 3(peroxiredoxin-3, PRX-3)和硫氧还蛋白 2(thioredoxin-2, TRX-2)的含量,保护大脑免受 CIRC。同时,七氟醚也有力调节了线粒体中活性氧(reactive oxygen species, ROS)的形成,维持了线粒体的完整性,起到了神经保护作用^[16]。

2.2 抗炎

在 CIRC 中,七氟醚可发挥抗炎作用。在短暂或永久性大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)中,研究^[17]发现,与对照组相比,提前接受雌激素和七氟醚联合治疗的动物可以减少血清中白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)的水平。在大鼠短暂性全脑缺血后,应用七氟醚可以激活 Toll 样受体 4/核因子 κ B 信号相关通路,减少血清中肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)和 IL-6 的表达,减少小胶质细胞的活化,抑制炎症反应,从而减少大脑的 CIRC,达到神经保护作用^[16]。同时,有研究表明,七氟醚可以降低 T 细胞死亡耦联基因 8(T cell death-associated gene 8, TDAG8)的含量,减少 T 细胞的死亡,调节其中的炎症反应,促进大脑对损伤区的修复^[18]。

2.3 抗自噬、凋亡

七氟醚在 CIRC 中可以通过多种途径调节细胞的自噬和凋亡。研究发现,七氟醚预处理可以通过减少 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinases, JNK)信号通路和 p53 信号通路的激活,使凋亡蛋白 caspase-3 和细胞色素 C 的生成减少,抗凋亡因子 Bcl-2 的生成增加,从而发挥在体外和体内的神经保护作用^[19]。然而,有研究发现^[20],七氟醚缺血前干预发挥脑缺血区抗凋亡作用也可能与双孔蛋白结构域的离子通道 TREK-1 信号通路相关。在脑缺血损伤后应用七氟醚同样可以起到抗凋亡作用。细胞外信号相关激酶 1/2(entracellular regulated protein kinases, ERK1/2)在细胞生长和增殖中起关键作用。研究发现,七氟醚后处理不仅可以调节 ERK1/2 和 JAK-STAT 信号转导通路^[21-22],抑制促凋亡蛋白 Bax 的表达,增加抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,增强神经元的活力,而且还可作用于 IRE1 α -

caspase-12 介导的抑制内质网应激反应中^[23],从而减少神经细胞的凋亡,达到神经保护作用。

细胞自噬是一种重要的病理生理现象,在脑缺血损伤过程中,细胞自噬被激活。在神经细胞被氧-葡萄糖剥夺(oxygen-glucose deprivation, OGD)后,研究发现,应用七氟醚可以减弱 OGD 引起的自噬体的积聚,起到神经保护作用^[24]。进一步的研究发现,七氟醚可以通过激活 ERK1/2 通路来抑制新生大鼠缺氧缺血性脑损伤引起的自噬反应^[25]。

2.4 调节大脑血流量和物质代谢

在 CIRI 中,应用七氟醚可以调节大脑的血流量和物质代谢。七氟醚具有脑血管扩张的作用,可以增加脑部缺血区的血流量。硝化是一种蛋白质翻译后再修饰的生化反应,它是一种病理信号。在缺血性中风的神经细胞中,硫氧还蛋白-1(thioredoxin-1, TRX-1)因硝化作用,活性降低,加剧了细胞的凋亡。研究发现,七氟醚预处理可以抑制 TRX-1 的硝化作用,部分保留其活性,从而减少细胞的凋亡,使大脑对缺血产生耐受反应^[26]。也有研究发现,在脑 CIRI 大鼠模型中应用七氟醚,可以激活 cAMP-PKA 信号通路,增强大鼠海马神经元中 ATP 酶的活性^[27]。在大鼠发生出血休克和复苏后,七氟醚处理可以增加海马 CA1 区胆碱乙酰转移酶(choline acetyltransferase, CHAT)和乙酰胆碱酯酶(acetyl cholinesterase, ACHE)的表达,提高大鼠的空间学习和记忆能力,这进一步说明了七氟醚可以通过调节缺血脑区的物质代谢来发挥神经保护作用^[28]。

2.5 保持血脑屏障和调节离子通透性

在大脑缺血损伤时,七氟醚在调节离子通透性和维持血脑屏障方面也起到重要的作用。脑缺血损伤后,血脑屏障遭到破坏,大脑中细胞稳态被打破。有研究发现七氟醚在 CIRI 后可以通过上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达^[29],减少血管的通透性,增加星形胶质细胞之间的缝隙连接蛋白^[30],来维持血脑屏障的完整结构和功能,以此达到对缺血损伤区的神经保护作用。另外,有研究发现^[31],七氟醚预处理还可以减少 MPTP 的开放数量,增加线粒体膜电位水平,介导线粒体中的 ERK1/2 信号转导通路,从而发挥对大脑缺血区神经细胞的保护作用。

2.6 诱导内源性神经发生

七氟醚在脑缺血性损伤中可以诱导内源性神经的发生。脑缺血在一定情况下会对具有特定功

能的神经元造成不可逆的损伤,促进内源性神经发生以替代坏死的神经元是脑中风患者一项具有希望的治疗策略。在短暂的 MCAO 模型中,人们发现七氟醚预处理不仅可以促进脑室下区的成神经细胞增殖、迁移和分化成神经元,使梗死部位的星形胶质细胞和少突胶质细胞增多,而且可以增加相应部位的突触素和突触后致密蛋白-95(postsynaptic density-95, PSD-95)的密度,促进脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的分泌,进而维持神经元正常的功能^[32]。另外,研究还发现七氟醚不仅可以加速大脑缺血区星形胶质细胞在空间和时间上的转变,还可以为神经母细胞向缺血区域迁移提供细胞支架,以此来促进脑缺血后的神经重建^[33]。在对新生大鼠缺血缺氧性脑损伤模型研究中,有人发现,七氟醚后处理可以通过 PI3K/Akt-MPTP 途径增加海马 CA1 和 CA3 区域中存活神经元的数量,维持左侧海马的正常的组织形态,并且显著改善了大鼠后期的认知学习能力,进一步说明了七氟醚在其中发挥神经保护作用与促进内源性神经的发生相关^[34]。

3 展望

近年来,随着脑中风的患者越来越多,人们对中风的重视日益增长,七氟醚为脑中风引起的脑 CIRI 的神经保护提供了一条新的道路。综上所述,七氟醚在大脑 CIRI 中具有良好的神经保护作用。七氟醚可以通过激活相关信号通路来减少缺血再灌注中自由基的生成,增强抗氧化酶的活性,发挥抗氧化作用。在大脑缺血损伤区,七氟醚可以通过减少相关炎症因子的生成和小胶质细胞的活化来抑制炎症反应,可以通过各种信号转导途径来减少细胞的凋亡和自噬反应,可以通过扩血管作用来增加脑部缺血区的血流供应,还可以通过调节相关离子的通透性来维持血脑屏障。同时,七氟醚也可通过促进内源性神经元的发生和细胞骨架修复来代替已经坏死的神经细胞,使受损神经区域发挥正常的神经功能。目前,七氟醚在脑中风中的神经保护作用大部分仅限于基础研究,仍需要更进一步的临床研究来阐明其具体的作用机制。

REFERENCES

- [1] WOODRUFF T M, THUNDYIL J, TANG S C, et al. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke [J]. Mol Neurodegener, 2011, 6(1): 11.
- [2] INSERTE J, BARBA I, HERNANDO V, et al. Delayed recovery of intracellular acidosis during reperfusion prevents calpain activation and determines protection in postconditioned

- myocardium [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81(1): 116-122.
- [3] MURRY C E, JENNINGS R B, REIMER K A. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium [J]. *Circulation*, 1986, 74(5): 1124-1136.
 - [4] LEMOINE S, TRITAPEPE L, HANOUEZ J L, et al. The mechanisms of cardio-protective effects of desflurane and sevoflurane at the time of reperfusion: Anaesthetic post-conditioning potentially translatable to humans? [J]. *Br J Anaesth*, 2016, 116(4): 456-475.
 - [5] HILL D, COATS R O, HALSTEAD A, et al. A systematic research review assessing the effectiveness of pursuit interventions in spatial neglect following stroke [J]. *Transl Stroke Res*, 2015, 6(6): 410-420.
 - [6] PAGEL P S, HUDETZ J A. Delayed cardioprotection by inhaled anesthetics [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, 25(6): 1125-1140.
 - [7] GARCIA-DORADO D, RODRÍGUEZ-SINOVAS A, RUIZ-MEANA M, et al. Protección contra El daño miocárdico por isquemia-reperusión en la práctica clínica [J]. *Revista Española De Cardiol*, 2014, 67(5): 394-404.
 - [8] LEMOINE S, TRITAPEPE L, HANOUEZ J L, et al. The mechanisms of cardio-protective effects of desflurane and sevoflurane at the time of reperfusion: Anaesthetic post-conditioning potentially translatable to humans? [J]. *Br J Anaesth*, 2016, 116(4): 456-475.
 - [9] QI X, XU X, LIU Y, et al. Effects of different concentrations of sevoflurane inhalation on cerebral oxygen metabolism and cerebral glycometabolism during intracal operation [J]. *Shandong Med J(山东医药)*, 2010, 50(31): 10-12.
 - [10] WU Y, HAN X C, XING Q Z, et al. Protective effect of sevoflurane on cerebral ischemia-reperfusion injury in patients undergoing intracranial aneurysm clipping [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2019, 36(13): 1678-1681.
 - [11] SAITO K, TOYAMA H, EJIMA Y, et al. Anesthetic management in an adult moyamoya disease patient undergoing mitral valve plasty for severe mitral regurgitation [J]. *JA Clin Rep*, 2016, 2(1): 13.
 - [12] LIU X, LYU J P, AN X L, et al. Protective effect of sevoflurane administration in early ischemia and early reperfusion on brain injury after CPB [J]. *Chin J Clin(Electronic Edition)(中华临床医师杂志 电子版)*, 2017, 11(5): 738-741.
 - [13] CAI M, TONG L, DONG B B, et al. Kelch-like ECH-associated protein 1-dependent nuclear factor- κ B-related factor 2 activation in relation to antioxidation induced by sevoflurane preconditioning [J]. *Anesthesiology*, 2017, 126(3): 507-521.
 - [14] ZHANG H P, CHEN H Y, WANG W, et al. Sevoflurane reduces ischemic brain injury in rats with diet and streptozotocin-induced diabetes [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2018, 38(5/6): 448-454.
 - [15] 杨华丽, 韩冲芳, 周晓辉, 等. PI3K-Akt 信号通路在七氟醚预处理减轻大鼠脑缺血再灌注损伤中的作用 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 12(9): 1120-1121.
 - [16] WANG Z H, YE Z, HUANG G Q, et al. Sevoflurane post-conditioning enhanced hippocampal neuron resistance to global cerebral ischemia induced by cardiac arrest in rats through PI3K/Akt survival pathway [J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10: 271.
 - [17] LIU J J, PAN S Y. Protective effects of estrogen combined with sevoflurane in an experimental model of cerebral infarction and focal cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(9): 1839-1844.
 - [18] SHU W W, SHAO D H, HANG L H, et al. Effect of sevoflurane preconditioning on the expression of T cell death-associated gene 8 following focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *J Jiangsu Univ Med Ed(江苏大学学报: 医学版)*, 2014, 24(1): 36-39.
 - [19] HWANG J W, JEON Y T, LIM Y J, et al. Sevoflurane postconditioning-induced anti-inflammation via inhibition of the toll-like receptor-4/nuclear factor kappa B pathway contributes to neuroprotection against transient global cerebral ischemia in rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): E2347.
 - [20] ZHANG Y N, SHAN Z Z, ZHAO Y L, et al. Sevoflurane prevents miR-181a-induced cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 308: 332-338.
 - [21] WANG H L, SHI H, YU Q, et al. Sevoflurane preconditioning confers neuroprotection via anti-apoptosis effects [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2016, 121: 55-61.
 - [22] PAN L X, YANG F Y, LU C X, et al. Effects of sevoflurane on rats with ischemic brain injury and the role of the TREK-1 channel [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 2937-2942.
 - [23] KIM H C, KIM E, BAE J I, et al. Sevoflurane postconditioning reduces apoptosis by activating the JAK-STAT pathway after transient global cerebral ischemia in rats [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2017, 29(1): 37-45.
 - [24] ZHANG L M, ZHAO X C, JIANG X J. Sevoflurane post-conditioning protects primary rat cortical neurons against oxygen-glucose deprivation/resuscitation: Roles of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and bid, bcl-2, Puma [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(8): 1609-1619.
 - [25] HU X W, ZHANG M C, DUAN X W, et al. Sevoflurane postconditioning improves the spatial learning and memory impairments induced by hemorrhagic shock and resuscitation through suppressing IRE1 α -caspase-12-mediated endoplasmic Reticulum stress pathway [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 685: 160-166.
 - [26] WANG S, XUE H, XU Y, et al. Sevoflurane postconditioning inhibits autophagy through activation of the extracellular signal-regulated kinase cascade, alleviating hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats [J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(2): 347-356.
 - [27] LIU T J, ZHANG J C, GAO X Z, et al. Effect of sevoflurane on the ATPase activity of hippocampal neurons in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury via the cAMP-PKA signaling pathway [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2018, 34(1): 22-33.
 - [28] HU X W, WANG J X, ZHANG Q Q, et al. Postconditioning with sevoflurane ameliorates spatial learning and memory deficit after hemorrhage shock and resuscitation in rats [J]. *J Surg Res*, 2016, 206(2): 307-315.
 - [29] RESTIN T, KAJDI M E, SCHLÄPFER M, et al. Sevoflurane protects rat brain endothelial barrier structure and function after hypoxia-reoxygenation injury [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0184973. Doi: 10.1371/journal.pone.0184973.
 - [30] YU Q, YU Z, LIANG W M. The effect of sevoflurane preconditioning on astrocytic gap junctions against cerebral ischemia and reperfusion injury in rats [J]. *Chin J Clin Neurosci(中国临床神经科学)*, 2016, 24(3): 254-259.
 - [31] ZHANG L M, ZHANG D X, ZHAO X C, et al. Sevoflurane pre-conditioning increases phosphorylation of Erk1/2 and HO-1 expression via inhibition of MPTP in primary rat cortical neurons exposed to OGD/R [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 372: 171-177.
 - [32] LI L, SAIYIN H, XIE J M, et al. Sevoflurane preconditioning induced endogenous neurogenesis against ischemic brain injury by promoting microglial activation [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17): 28544-28557.
 - [33] YU Q, LI L, LIANG W M. Effect of sevoflurane preconditioning on astrocytic dynamics and neural network formation after cerebral ischemia and reperfusion in rats [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(2): 265-271.
 - [34] LAI Z M, ZHANG L C, SU J S, et al. Sevoflurane postconditioning improves long-term learning and memory of neonatal hypoxia-ischemia brain damage rats via the PI3K/Akt-MPTP pathway [J]. *Brain Res*, 2016, 1630: 25-37.

收稿日期: 2019-06-29

(本文责编: 李艳芳)