

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20241401

CSTR: 32417.14.j.issn.1008-6358.2025.20241401

· 短篇论著 ·

麻醉和手术对 5×FAD 小鼠海马内阿尔茨海默病相关蛋白表达影响及性别差异



张莹林, 黄 勇, 张 翎*, 梁 超*

复旦大学附属中山医院麻醉科, 上海 200032

[摘要] 目的 探究麻醉和手术对 5×FAD 小鼠海马内阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 相关蛋白表达的影响及其性别差异。方法 将 5×FAD 小鼠与 C57BL/6J 野生型 (wild-type, WT) 小鼠进行合笼繁殖得到子代小鼠并进行基因鉴定。将 4 月龄子代 5×FAD 小鼠和同窝同龄 (littermate, LM) WT 小鼠按照性别分别随机分为 4 组: 5×FAD 对照组、5×FAD 麻醉和手术处理组、LM 对照组、LM 麻醉和手术处理组, 共 8 组, 每组 8 只。麻醉和手术处理组小鼠在 1.4% 异氟醚麻醉下进行开腹手术, 对照组不行麻醉和手术。于术后 24 h 取小鼠海马组织, 采用蛋白质印记检测 β -catenin、糖原合酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK3 β) 及 p-GSK3 β 蛋白水平。结果 雌性 5×FAD 鼠经麻醉和手术处理后, 海马组织中 β -catenin、p-GSK3 β 含量及 p-GSK3 β /GSK3 β 比值较对照组和雄性 5×FAD 鼠显著降低 ($P<0.05$); 但麻醉和手术处理对雄性 5×FAD 鼠海马内相关蛋白表达差异无统计学意义。结论 麻醉和手术对 AD 小鼠的影响存在性别差异, 其可能通过海马内 β -catenin/GSK3 β 信号通路影响雌性 AD 患者。

[关键词] 阿尔茨海默病; 麻醉; 手术; 5×FAD 转基因鼠; 性别差异; β -catenin/GSK3 β **[中图分类号]** R 741.02**[文献标志码]** A

Effects of anesthesia and surgery on the expression of Alzheimer's disease-related proteins in the hippocampus of 5×FAD mice and its sex differences

ZHANG Yinglin, HUANG Yong, ZHANG Li*, LIANG Chao*

Department of Anesthesiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective** To investigate the impact of anesthesia and surgery on hippocampal expression of Alzheimer's disease (AD)-associated proteins in 5×FAD transgenic mice and explore potential sex differences. **Methods** 5×FAD mice were crossbred with C57BL/6J wild-type (WT) mice to generate offspring for genotypic confirmation. Four-month-old 5×FAD mice and littermate (LM) WT controls were allocated into 8 experimental groups ($n=8/\text{group}$): female/male 5×FAD control group, female/male 5×FAD anesthesia/surgery group, female/male LM control group, and female/male LM anesthesia/surgery group. Anesthesia/surgery groups underwent laparotomy under 1.4% isoflurane anesthesia, while control groups received no intervention. Hippocampal tissues were collected 24 hours post-procedure for Western blotting analysis of β -catenin, glycogen synthase kinase 3 beta (GSK3 β), and phosphorylated GSK3 β (p-GSK3 β) levels. **Results** Female 5×FAD mice demonstrated significant reductions in β -catenin levels and p-GSK3 β expression compared to both sex-matched LM controls and male 5×FAD counterparts ($P<0.05$). No significant differences in these proteins were observed in male 5×FAD mice following anesthesia/surgery. **Conclusions** These findings reveal sex-specific responses to perioperative stress in AD, suggesting that anesthesia and surgery may affect female AD patients through hippocampal β -catenin/GSK3 β pathway modulation.

[Key Words] Alzheimer's disease; anesthesia; surgery; 5×FAD transgenic mice; sex differences; β -catenin/GSK3 β

随着全球人口老龄化日益加剧, 越来越多老年患者需要接受麻醉和手术治疗。阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是最常见的一种神经退行性疾病, 对家庭和社会造成沉重的精神和经

济负担^[1]。据估计, 到 2050 年, AD 患病人数将增加到 1.315 亿^[2]。研究^[3]表明, 老年患者, 尤其是 AD 患者, 在麻醉和手术后出现认知功能障碍的风险显著增加, 且其严重程度更高, 恢复时间

[收稿日期] 2024-12-06**[接受日期]** 2025-02-20**[基金项目]** 国家自然科学基金 (82271215). Supported by National Natural Science Foundation of China (82271215).**[作者简介]** 张莹林, 硕士, 住院医师. E-mail: 18227327803@163.com

*通信作者 (Corresponding authors). Tel: 021-64041990, E-mail: Zhang.li5@zs-hospital.sh.cn; E-mail: superwm226@126.com

可能更长。目前,女性的AD患病率是男性的2倍,且认知能力也表现出更快的下降。本课题组前期研究^[4]发现麻醉和手术后发生的认知功能障碍存在性别敏感性差异,雌性5×FAD转基因小鼠更易出现术后认知功能障碍,然而具体机制尚不清晰。

糖原合成激酶3β(glycogen synthase kinase 3 beta, GSK3β)是一种非常保守的丝氨酸/苏氨酸激酶。GSK3β活性升高与β-淀粉样蛋白(amyloid β-protein, Aβ)异常聚集直接相关,是AD的重要致病机制^[5]。麻醉药物可能通过调节GSK3β影响神经功能和AD进展。Liang等^[6]发现多次暴露于七氟烷的小鼠体内GSK3β激活,诱导微管相关蛋白(Tau)过度磷酸化,导致小鼠出现认知障碍。β-连环蛋白(β-catenin)是一种多功能蛋白,通过Wnt/β-catenin信号通路参与调控细胞分化和多能性^[7]。GSK3β可以直接作用于β-catenin,使β-catenin发生超磷酸化并促进其降解,导致转运入细胞核的β-catenin减少,核转录因子表达降低,诱导神经细胞凋亡^[8]。此外,研究^[9]发现β-catenin在神经系统发育中参与突触可塑性调节并维持神经元存活,其减少或失调可导致AD早期突触功能障碍。上述研究提示,麻醉药物可能通过激活GSK3β,促使β-catenin降解,参与AD发生发展。

本研究在前期行为学研究^[4]基础上,进一步探讨麻醉和手术后海马中β-catenin和GSK3β表达水平的变化及其性别差异,为麻醉和手术后不同性别的AD患者发生认知功能障碍的可能分子生物学机制提供实验证据。

1 材料与方法

1.1 实验对象 2月龄雄性SPF级5×FAD小鼠8只,体质量22~24 g,购自昭衍(苏州)新药研究中心有限公司[SCXK(苏)2018-0006]。3月龄雌性SPF级C57BL/6J野生型小鼠16只,体质量18~22 g,购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司[SCXK(沪)2018-0006]。将5×FAD雄鼠与C57BL/6J野生型雌鼠按照1:2合笼,置于复旦大学实验动物中心SPF级环境中饲养繁育。饲养

环境:相对温度22~28℃,相对湿度40%~60%,12 h/12 h昼夜明暗交替。

小鼠交配繁殖产生子代,待子代鼠1月龄时进行基因型鉴定。同时表达淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP, 377 bp)基因和早老蛋白-1(presenilin-1, PS1, 608 bp)基因的小鼠为5×FAD小鼠;同时不表达APP基因和PS1基因的小鼠为同窝同龄(littermate, LM)对照小鼠。将子代小鼠按基因型和性别分类,继续在SPF环境中饲养至4月龄。

1.2 动物分组 将雌性和雄性4月龄5×FAD小鼠、LM小鼠(每种品系及性别各16只)按随机数字表法分为8组:雌性或雄性5×FAD对照组、雌性或雄性5×FAD麻醉和手术处理组、雌性或雄LM对照组、雌性或雄性LM麻醉和手术处理组,每组8只。麻醉和手术处理组的小鼠采用1.4%异氟醚麻醉,并进行开腹手术,对照组不行麻醉和手术。

1.3 动物造模与取材 将小鼠置于麻醉箱中,采用1.4%异氟醚诱导15 min后,转移至锥形装置中,并持续以1.4%异氟醚维持麻醉。将1根16号针头插入锥形装置中,以监测异氟醚呼气末浓度。使用碘伏棉签对小鼠腹部皮肤消毒,从剑突到耻骨联合近端0.5 cm处,沿腹部正中线,依次切开腹部皮肤、腹肌和腹膜。入腹后不行其他操作,以4-0 Vicryl可吸收缝线逐层缝合腹部切口。手术结束后,皮下注射0.4 mg/kg酒石酸布托啡诺以减少疼痛,并将小鼠放回麻醉箱内继续麻醉。每只小鼠手术持续约10 min,麻醉时长2 h。实验过程中,密切观察小鼠的呼吸动度和皮肤色泽,避免缺氧、窒息情况发生。麻醉结束后,将小鼠放回清洁干燥的鼠笼里,待观察到小鼠状态良好后,添加食物和水。造模后24 h,将小鼠麻醉后处死。在冰上分离小鼠海马组织,迅速放入液氮冷冻,并于-80℃冰箱保存。

1.4 蛋白质印迹法(Western blotting, WB) 取各组小鼠冻存海马组织,加入100 μL含有1%苯甲磺酰氟、蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂的RIPA裂解缓冲液(上海碧云天生物技术股份有限公司, P0013B),研磨,超声后离心(15000 r/min,

30 min, 离心半径 8.7 cm)。吸取上清置于新的离心管中, 采用 BCA 法测定蛋白浓度。取 30 μ g 蛋白样本于 95 $^{\circ}$ C 变性 5 min 后, 进行聚丙烯酰胺凝胶电泳。在 300~350 mA 恒流条件下转膜, 5% 脱脂奶粉封闭 2 h。 β -catenin (1:1 000, 美国 Cell Signaling Technology 公司, #8480)、GSK3 β (1:5 000, 美国 Abcam 公司, ab32391)、p-Ser9-GSK3 β (1:5 000, 美国 Abcam 公司, ab32391) 和 GAPDH (1:1 000, 上海碧云天生物技术有限公司, AG019) 一抗 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。用羊抗兔二抗 (1:1 000, 上海碧云天生物技术有限公司, A0208) 在室温下孵育 1 h。使用 ECL 高灵敏化学发光试剂盒进行显影, 并记录图片。目的蛋白水平 (%) = 目的蛋白灰度值/内参蛋白[甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)] 灰度值 $\times$ 100%。

1.5 统计学处理 采用 GraphPad Prism 7.0 进行数据分析, Image Lab 对蛋白条带灰度值进行定量分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用双因素方差分析进

行组间比较, Bonferroni 法进行事后分析。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 实验鼠基因鉴定 基因鉴定结果 (图 1) 显示: 携带 APP 和 PS1 基因即为 5 $\times$ FAD 小鼠, 不携带 APP 和 PS1 基因则为 LM 鼠。图中编号 20 为 AD 阳性参照 (5 $\times$ FAD 小鼠), 编号 30 为 WT 阴性参照 (WT 野生型小鼠)。编号 21、22、23、25、26、27 和 28 均为 5 $\times$ FAD 小鼠, 编号 24, 29 为 LM 鼠。

2.2 麻醉和手术对雌鼠 AD 相关蛋白表达的影响 结果 (图 2) 显示: 与雌性 5 $\times$ FAD 对照组相比, 雌性 5 $\times$ FAD 麻醉和手术处理组的海马组织中 p-GSK3 β 、 β -catenin 水平和 p-GSK3 β /GSK3 β 比值显著降低 ($P < 0.05$); 而在两组雌性 LM 小鼠中, p-GSK3 β 、 β -catenin 水平和 p-GSK3 β /GSK3 β 比值间差异无统计学意义。各组间 GSK3 β 蛋白表达差异均无统计学意义。

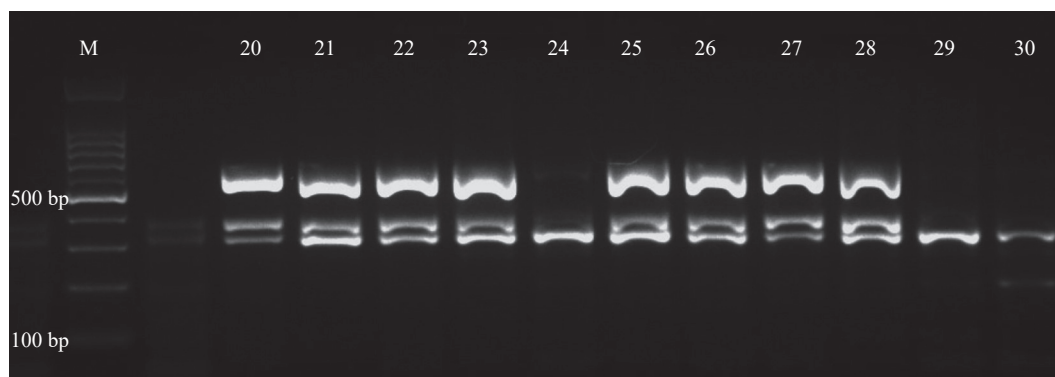


图 1 基因鉴定部分结果示意图

Figure 1 Schematic diagram of results of genotyping

M: Marker.

2.3 麻醉和手术对雄鼠 AD 相关蛋白表达的影响 结果 (图 3) 显示: 麻醉和手术对各组雄鼠海马中 β -catenin、GSK3 β 和 p-GSK3 β 的表达差异无统计学意义。

2.4 麻醉和手术对 AD 相关蛋白表达的性别差异 结果 (图 4) 显示: 麻醉和手术处理后, 雌性 5 $\times$ FAD 小鼠的 β -catenin 和 p-GSK3 β /GSK3 β 比值

较雄性显著降低 ($P < 0.05$)。

3 讨论

AD 是一种神经退行性疾病, 其主要特征是认知、行为能力逐渐丧失, 表现为记忆力、注意力、吞咽、行走等基本功能障碍, 严重影响患者日常生活。临床研究^[10-12]表明, 麻醉和手术与

AD 发生发展可能存在联系。早期临床研究^[13]发现,与腹部手术中单用脊髓麻醉的患者和使用地氟醚联合脊髓麻醉的患者相比,采用异氟醚联合脊髓麻醉的患者术后 1 周认知能力显著下降,发

生围术期认知功能紊乱。目前,流行病学调查结果^[2]表明,女性的 AD 发病率更高,然而关于麻醉和手术对不同性别 AD 患者认知功能的影响及机制仍无明确定论。

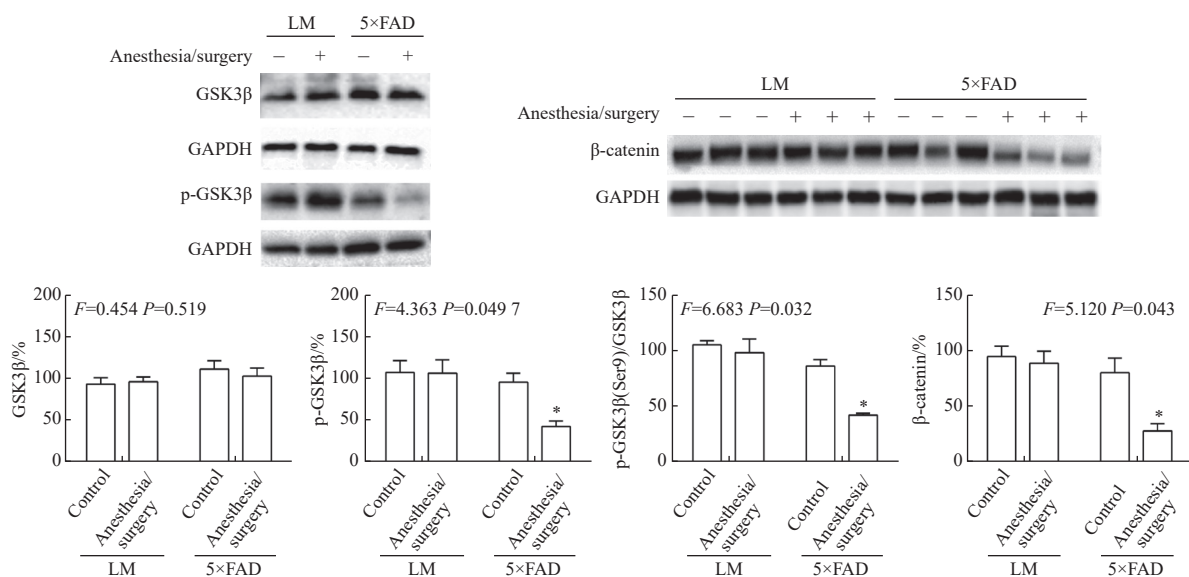


图2 雌鼠海马中 β -catenin、p-GSK3 β 和 GSK3 β 表达

Figure 2 Expression of β -catenin, p-GSK3 β , and GSK3 β in the hippocampus of female mice

LM: littermate; GSK3 β : glycogen synthasekinase 3 beta; GAPDH: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. * $P < 0.05$ vs 5x FAD control group, $\bar{x} \pm s$.

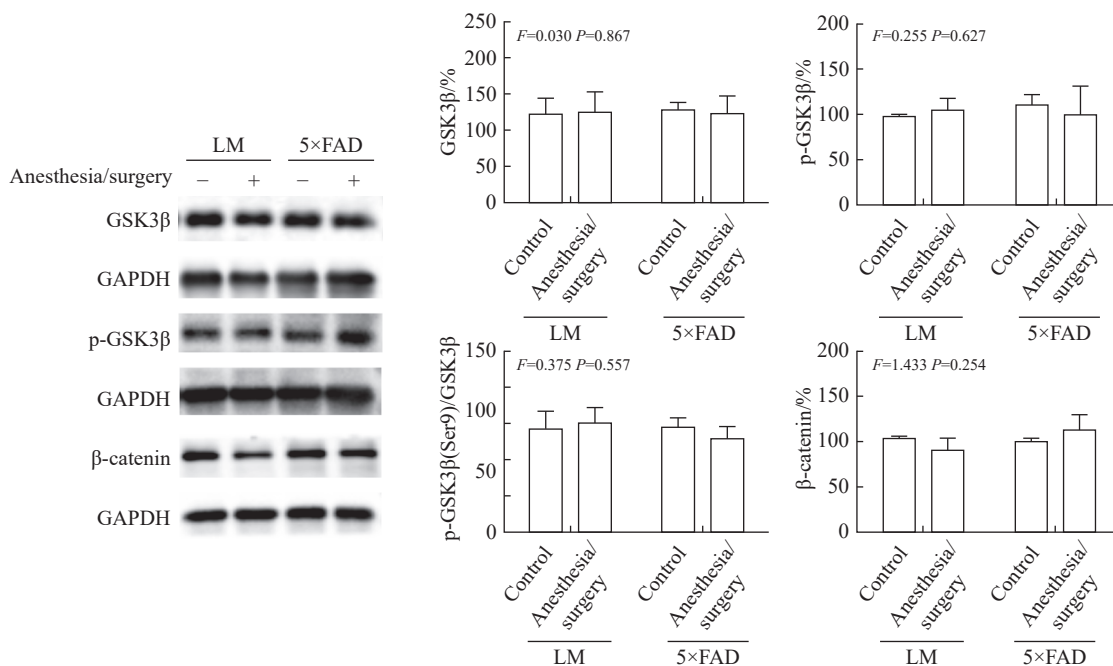


图3 雄鼠海马中 β -catenin、p-GSK3 β 和 GSK3 β 表达

Figure 3 Expression of β -catenin, p-GSK3 β , and GSK3 β in the hippocampus of male mice

LM: littermate; GSK3 β : glycogen synthasekinase 3 beta; GAPDH: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. $\bar{x} \pm s$.

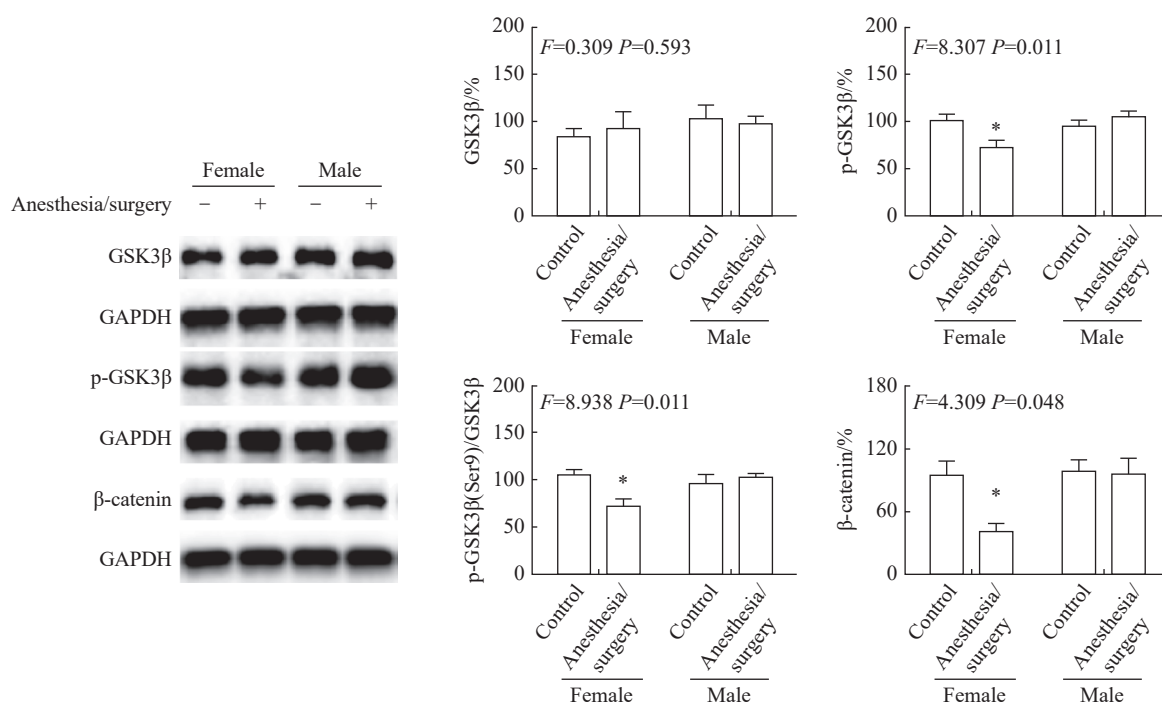


图4 不同性别5×FAD小鼠海马中β-catenin、p-GSK3β和GSK3β表达

Figure 4 Expression of β-catenin, p-GSK3β, and GSK3β in the hippocampus of female and male 5×FAD mice

GSK3β: glycogen synthasekinase 3 beta; GAPDH: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. * $P < 0.05$ vs male 5×FAD anesthesia/surgery group, $\bar{x} \pm s$.

5×FAD小鼠是AD疾病造模常用的实验动物，用于探究AD发病机制和治疗效果。该鼠表达5个家族性AD的突变基因，包括APP695基因的3个位点（K670N/M671L、I716V和V717I）及PS1基因的2个位点（M146L、L286V），能够较好地模拟AD患者脑内主要的神经病理过程及行为学表现^[14-15]。在1.4%异氟醚麻醉下进行开腹手术建立麻醉和手术动物模型，可模拟临床上AD患者的麻醉和手术过程。该模型经长期研究^[16]证实，操作简单、可重复性强，围术期不易发生呼吸抑制、感染等并发症。Morris水迷宫行为学是评估实验小鼠海马依赖性空间学习和记忆能力的经典方法^[17]。在前期研究^[4]中，已经初步探究了麻醉和手术对不同性别实验小鼠的认知功能的影响。结果表明，麻醉和手术导致雌性5×FAD小鼠发生术后认知功能障碍，海马中Tau蛋白磷酸化水平显著升高，而雄性小鼠无明显蛋白表达变化和行为学特征出现。基于此，本研究进一步探讨麻醉和手术对不同性别小鼠海马中AD关键蛋白的表达差异。

分子生物学的变化通常早于认知能力下降，研究^[18]表明麻醉后24h大脑便会产生短暂损伤从而促进AD的神经发病机制。因此，本研究取麻醉和手术后24h的小鼠海马组织，以探究损伤早期组织内蛋白水平变化。结果显示，雌性5×FAD小鼠经麻醉和手术后，海马中β-catenin、p-GSK3β蛋白表达水平显著下降，但雄性5×FAD小鼠海马内各蛋白水平差异均无统计学意义，提示雌性AD患者的海马组织对麻醉和手术更敏感。有研究^[19]指出，麻醉会引起雌性小鼠卵巢组织病理和激素水平变化（包括雌二醇、孕酮等），加剧神经炎症反应，放大麻醉手术的神经毒性效应，可能导致认知行为的性别差异，但其背后具体机制仍待研究证实。

β-catenin和GSK3β在Wnt信号通路中扮演着重要角色，其功能异常与神经退行性疾病的发展密切相关^[7]。β-catenin在成年哺乳动物中枢神经系统中表达，调节神经发生和突触形成，对维持和保护大脑有重要作用^[20]。β-catenin表达降低与多种疾病相关，包括AD、帕金森病以及抑郁症

等。Maguschak等^[21]发现, β -catenin 蛋白水平的稳定性与学习记忆能力相关。目前, 对于麻醉和手术抑制 β -catenin 表达的具体机制尚不完全清楚。有研究^[22]发现麻醉可通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 数量, 从而降低 β -catenin 表达, 改善大鼠的神经炎症。另有研究^[23]从生物信息学层面探讨海马组织中 microRNA-18a、runt 相关转录因子 1 (RUNX1) 和 β -catenin 之间的关系, 发现七氟烷麻醉可通过 microRNA-18a 下调 RUNX1, 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 抑制神经干细胞增殖从而损伤大鼠神经发育。麻醉和手术诱导的 IL-6 增加可能也是调节 β -catenin 表达的重要机制^[16]。

GSK3 β 是众多信号转导途径的重要负调节因子, 其 Ser9 位点去磷酸化可以激活 GSK3 β 。本研究发现, 麻醉和手术导致雌性 5 $\times$ FAD 小鼠 p-Ser9-GSK3 β /GSK3 β 比值降低, 表明 GSK3 β 激活可能导致小鼠学习、记忆水平下降。GSK3 β 是调节神经元突触长时程增强完整性和可塑性的主要信号分子, 在 AD 中发挥重要作用, 与 Tau 蛋白过度磷酸化和 A β 形成密切相关。有研究^[24-25]表明, GSK3 β 磷酸化水平降低, 可抑制相关信号转导, 导致突触变性缺失和 Tau 蛋白磷酸化, 引起 AD 模型鼠的空间记忆能力衰退。此外, GSK3 β 活性增高, 能够抑制神经元死亡, 保护突触免受 A β 介导的毒性损伤^[26]。Van 等^[27]发现, β -catenin 和 GSK3 β 可调控神经小胶质细胞激活, 对神经炎症、髓鞘形成和认知缺陷有重要影响。研究^[6]证实, 小鼠经七氟烷麻醉后, 体内 GSK3 β 激活从而磷酸化 Tau 蛋白, 导致小鼠认知功能障碍, 与本课题组前期研究^[4]结果相符。然而, 麻醉和手术激活 GSK3 β 的作用机制有待后续实验进一步探究。

本研究仅探讨了麻醉和手术对 5 $\times$ FAD 小鼠海马内中 AD 相关蛋白 β -catenin 的表达和 GSK3 β 磷酸化水平变化, 未进一步阐述其差异基因及相关分子机制, 存在一定局限性。本课题组后续将通过 RNA-Sequence 测序和在体行为学实验如 Morris 水迷宫、新物体识别任务等, 进一步确证 β -catenin 和 GSK3 β 在麻醉和手术后 AD 患者发生认知功能障碍中的致病机制, 为 AD 患者临

床治疗策略的制定提供参考。

综上所述, 本研究结果表明麻醉和手术使女性患者海马内 AD 相关重要蛋白 β -catenin 表达水平下降, GSK3 β 活性增高, 但其诱导认知功能损伤的确切分子机制尚未可知, 可能与 A β 介导的毒性加重、Tau 蛋白抗凋亡作用减弱、神经元减少、突触受损和小胶质细胞活化等神经毒性有关, 仍待进一步探究。

伦理声明 本研究实验操作过程严格遵循实验动物保护规定, 并经复旦大学附属中山医院动物伦理委员会批准 (20220209)。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

作者贡献 张莹林: 选题、数据处理和文章撰写; 黄勇: 实验数据处理与统计; 张俪: 研究监督及数据解释; 梁超: 提供研究基金、研究监督及文章修订。

参考文献

- [1] SUH J, ROMANO D M, NITSCHKE L, et al. Loss of ataxin-1 potentiates Alzheimer's pathogenesis by elevating cerebral BACE1 transcription[J]. *Cell*, 2019, 178(5): 1159-1175. e17.
- [2] BOURQUARD T, LEE K, AL-RAMAH I, et al. Functional variants identify sex-specific genes and pathways in Alzheimer's disease[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2765.
- [3] EVERED L, SILBERT B, SCOTT D A, et al. Cerebrospinal fluid biomarker for Alzheimer disease predicts postoperative cognitive dysfunction[J]. *Anesthesiology*, 2016, 124(2): 353-361.
- [4] ZHANG J Y, ZHANG Y L, ZHANG Y Y, et al. The association of brain insulin resistance with anesthesia/surgery-induced cognitive deterioration is female-specific in 5 $\times$ FAD transgenic mice[J]. *J Alzheimers Dis*, 2024, 101(1): 183-195.
- [5] GÓRAL I, WICHUR T, ŚLUGOCKA E, et al. Connecting GSK-3 β inhibitory activity with IKK- β or ROCK-1 inhibition to target Tau aggregation and neuroinflammation in Alzheimer's disease-discovery, in vitro and in cellulo activity of thiazole-based inhibitors[J]. *Molecules*, 2024, 29(11): 2616.
- [6] LIANG F, LI M Z, XU M, et al. Sevoflurane anaesthesia induces cognitive impairment in young mice through sequential tau phosphorylation[J]. *Br J Anaesth*, 2023, 131(4): 726-738.
- [7] KALBASI A, RIBAS A. Tumour-intrinsic resistance to immune checkpoint blockade[J]. *Nat Rev Immunol*,

- 2020, 20(1): 25-39.
- [8] FRONZA M G, ALVES D, PRATICÒ D, et al. The neurobiology and therapeutic potential of multi-targeting β -secretase, glycogen synthase kinase 3 β and acetylcholinesterase in Alzheimer's disease[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 90: 102033.
- [9] INESTROSA N C, VARELA-NALLAR L. Wnt signaling in the nervous system and in Alzheimer's disease[J]. *J Mol Cell Biol*, 2014, 6(1): 64-74.
- [10] CHEN C W, LIN C C, CHEN K B, et al. Increased risk of dementia in people with previous exposure to general anesthesia: a nationwide population-based case-control study[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(2): 196-204.
- [11] SPRUNG J, JANKOWSKI C J, ROBERTS R O, et al. Anesthesia and incident dementia: a population-based, nested, case-control study[J]. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88(6): 552-561.
- [12] WANG K X, CAO X Z, LI Z, et al. Anesthesia and surgery-induced elevation of CSF sTREM2 is associated with early cognitive dysfunction after thoracoabdominal aortic dissection surgery[J]. *BMC Anesthesiol*, 2022, 22(1): 413.
- [13] ZHANG B, TIAN M, ZHEN Y, et al. The effects of isoflurane and desflurane on cognitive function in humans[J]. *Anesth Analg*, 2012, 114(2): 410-415.
- [14] OAKLEY H, COLE S L, LOGAN S, et al. Intraneuronal beta-amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: potential factors in amyloid plaque formation[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(40): 10129-10140.
- [15] CHOI S H, BYLYKBASHI E, CHATILA Z K, et al. Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model[J]. *Science*, 2018, 361(6406): eaan8821.
- [16] YANG S M, GU C P, MANDEVILLE E T, et al. Anesthesia and surgery impair blood-brain barrier and cognitive function in mice[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 902.
- [17] VORHEES C V, WILLIAMS M T. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory[J]. *Nat Protoc*, 2006, 1(2): 848-858.
- [18] XIE Z C, CULLEY D J, DONG Y L, et al. The common inhalation anesthetic isoflurane induces caspase activation and increases amyloid beta-protein level in vivo[J]. *Ann Neurol*, 2008, 64(6): 618-627.
- [19] LI N N, ZHU R L, ZENG S, et al. The effect of neuroactive steroids in sex differences in the developmental neurotoxicity of the anaesthetic[J]. *Clin Transl Discov*, 2022, 2(2): e39.
- [20] NUSSE R, CLEVERS H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities[J]. *Cell*, 2017, 169(6): 985-999.
- [21] MAGUSCHAK K A, RESSLER K J. Beta-catenin is required for memory consolidation[J]. *Nat Neurosci*, 2008, 11(11): 1319-1326.
- [22] JIANG P, JIANG Q, YAN Y, et al. Propofol ameliorates neuropathic pain and neuroinflammation through PPAR γ up-regulation to block Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Neurol Res*, 2021, 43(1): 71-77.
- [23] JIANG Y G, LIU Y B, SUN Y H, et al. Sevoflurane induces microRNA-18a to delay rat neurodevelopment via suppression of the RUNX1/Wnt/ β -catenin axis[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 404.
- [24] LICHT-MURAVA A, PAZ R, VAKS L, et al. A unique type of GSK-3 inhibitor brings new opportunities to the clinic[J]. *Sci Signal*, 2016, 9(454): ra110.
- [25] GIOVINAZZO D, BURSAC B, SBODIO J I, et al. Hydrogen sulfide is neuroprotective in Alzheimer's disease by sulfhydrating GSK3 β and inhibiting Tau hyperphosphorylation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(4): e2017225118.
- [26] MARZO A, GALLI S, LOPES D, et al. Reversal of synapse degeneration by restoring Wnt signaling in the adult hippocampus[J]. *Curr Biol*, 2016, 26(19): 2551-2561.
- [27] VAN STEENWINCKEL J, SCHANG A L, KRISHNAN M L, et al. Decreased microglial Wnt/ β -catenin signalling drives microglial pro-inflammatory activation in the developing brain[J]. *Brain*, 2019, 142(12): 3806-3833.

[本文编辑] 孙梦瑶

引用本文

张莹林, 黄 勇, 张 俐, 等. 麻醉和手术对 5 $\times$ FAD 小鼠海马内阿尔茨海默病相关蛋白表达影响及性别差异[J]. 中国临床医学, 2025, 32(3): 493-499.

ZHANG Y L, HUANG Y, ZHANG L, et al. Effects of anesthesia and surgery on the expression of Alzheimer's disease-related proteins in the hippocampus of 5 $\times$ FAD mice and its sex differences[J]. *Chin J Clin Med*, 2025, 32(3): 493-499. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20241401