

· 循证医学 ·

右美托咪定对全身麻醉下行非心脏手术老年患者术后早期认知功能影响的 Meta 分析

汪懿 文怀昌 金孝炬 杨柳

【摘要】目的 通过 Meta 分析的方法探讨右美托咪定对全身麻醉下行非心脏手术老年患者术后认知功能的影响。**方法** 计算机检索 Cochrane Library、MEDLINE、EMbase、Ovid、Springer、CBM、CNKI、VIP 和 WanFang Data,同时手工检索图书馆馆藏期刊,检索年限为数据库建库至 2016 年 10 月。收集国内外研究人员发表的关于右美托咪定对全身麻醉下行非心脏手术老年患者术后认知功能影响的随机对照临床试验(RCT),由两位研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料和评估方法学质量。采用 RevMan 5.3 软件,对符合标准的文献进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 22 篇 RCT,1 713 例患者。Meta 分析结果显示:术后 1、3、7 d 右美托咪定组的简易智能量表(MMSE)评分明显高于对照组[MD(95% CI)分别为 2.99(2.25, 3.74),1.66(0.68, 2.64),1.52(0.55, 2.49)]($P < 0.05$);右美托咪定组术后神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100 β 蛋白、促炎症细胞因子 TNF- α 及 IL-6 水平明显低于生理盐水组($P < 0.05$)。**结论** 围术期应用右美托咪定可抑制术中应激反应和炎症反应,改善非心脏手术老年患者术后早期认知功能。

【关键词】 右美托咪定;认知功能;老年患者;Meta 分析

Effects of dexmedetomidine on early postoperative cognitive function after non-cardiac surgery in elderly patients: a meta-analysis WANG Yi, WENG Huaichang, JIN Xiaoju, YANG Liu. Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241000, China
Corresponding author: JIN Xiaoju, Email: jinxj@163.com

【Abstract】 Objective To explore the effects of dexmedetomidine on postoperative cognitive function after non-cardiac surgery in elderly patients by meta-analysis. **Methods** We searched Cochrane Library, MEDLINE, EMbase, Ovid, Springer, China Biology Medicine, CNKI, VIP and WanFang Data for controlled clinical trials. All randomized controlled trials (RCT) that meet their standards of dexmedetomidine on postoperative cognitive function after non-cardiac surgery in elderly patients were collected. The meta-analysis was performed by Review Manager 5.3. **Results** Twenty-two trials with 1713 patients were included in this meta-analysis. The results of meta-analysis showed that: Mini-mental state examination (MMSE) MD=2.99, 95%CI (2.25, 3.74) one day before operation, MD=1.66, 95%CI (0.68, 2.64) three days after operation, MD=1.52, 95%CI (0.55, 2.49) seven days after operation, respectively ($P < 0.05$); Perioperative dexmedetomidine treatment was significantly associated with better neurocognitive performance in comparison with saline. Compared with normal saline group, the serum concentrations of neuron-specific enolase, S100 β protein, TNF- α and IL-6 were significantly decreased in dexmedetomidine group. **Conclusion** The present meta-analysis indicates that dexmedetomidine shows superiority over placebo in early postoperative neurocognitive function after non-cardiac surgery in elderly patients.

【Key words】 Dexmedetomidine; Cognitive-function; Elderly patients; Meta-analysis

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是指患者术后发生的一种与认知功能改变有关的并发症,主要表现为手术后发生持续一段时间的认知功能障碍,包括注意力下降、记忆力衰退、语言理解力及社会适应力下降等。POCD 可发生于任何年龄阶段,但在老年患者中发

生率明显升高,严重影响患者术后恢复及生活质量^[1]。近年来应用右美托咪定预防老年患者非心脏手术 POCD 的发生成为研究热点之一,但对其临床效果尚缺乏系统研究和评价。本研究拟通过严格评价和分析现有的右美托咪定预防老年患者非心脏手术早期 POCD 的随机对照试验(RCT),以期对右美托咪定的临床效果做出评价,从而为右美托咪定用于预防老年患者非心脏手术早期 POCD 提供更好的临床证据。

作者单位:241000 芜湖市,皖南医学院附属弋矶山医院麻醉科
通信作者:金孝炬,Email:jinxj@163.com

资料与方法

检索方法 计算机检索 Cochrane Library、MEDLINE、EMbase、Ovid、Springer、CBM、CNKI、VIP 和 WanFang Data,同时手工检索图书馆馆藏期刊,检索年限为数据库建库至 2016 年 10 月。应用关键词检索,英文检索词包括“dexmedetomidine、postoperative cognitive dysfunction、postoperative neurocognitive dysfunction、postoperative cognitive disorders”;中文检索词包括“右美托咪定、认知功能、老年患者”。

文献纳入标准 (1)研究类型:分组设计为 RCT;(2)研究对象:研究对象为全身麻醉非心脏手术患者,性别不限,年龄 65~80 岁,ASA I~III 级,无明显高血压、心肺疾病,无脑卒中、脑损伤病史,无明显精神疾病病史,术前未长期服用精神类药物,术前 MMSE>24 分;(3)干预措施:试验组静脉输注右美托咪定,对照组静脉输注等量的生理盐水;(4)结局指标:术后 MMSE 评分;术后 NSE 及 S100β 蛋白;术后促炎症细胞因子 TNF-α 及 IL-6 浓度。

文献排除标准 (1)重复发表的文献、未提供有效数据的文献;(2)信件、综述、个案及动物研究;(3)随机方法不充分或错误,隐蔽分组不充分,非双盲或文献来源质量不高等;(4)基线资料不相似。

文献质量评估 按照 Cochrane 系统评价的质量评价标准进行纳入研究的方法学质量评价。评价标准为:(1)试验设计(随机、盲法、分配隐藏情况);(2)各组间患者基线情况;(3)是否失访和退出。若该研究满足所有的质量评价标准,存在偏倚的可能性很小,为 A 级;若该研究任何一条或多评价标准仅为部分满足,存在偏倚的可能性为中度,为 B 级;若任何一条或多条评价标准完全不满足,存在偏倚的可能性很大,为 C 级。

统计分析 采用 RevMan 5.3 软件进行统计分析,连续变量用均数差(MD)及其 95%CI 表达, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;采用 Q 检验对各研究进行异质性检验,检验水准 $P > 0.05$ 和 $I^2 < 50\%$,说明纳入研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析;若纳入研究间存在统计学异质性($P < 0.05$, $I^2 \geq 50\%$),则采用随机效应模型;采用漏斗图对潜在的发表偏倚进行评价,当漏斗图不对称时提示存在发表偏倚,反之则不存在。当存在

明显的发表偏倚时,进行敏感性分析,来观察 Meta 分析的结果是否会发生改变。

结 果

根据预先设定的检索策略,最终纳入 22 项^[2-23]RCT 研究,共 1 713 例患者(图 1)。表 1 描述了纳入文献的具体情况。

16 项^[2-8, 11-13, 16, 17, 19, 20, 22, 23]研究随机序列产生的方法为随机数字表法,另外 6 项^[9, 10, 14, 15, 18, 21]研究提及随机但未具体说明方法,属低风险偏倚或风险未知的研究;分配隐藏、盲法其他偏倚来自偏倚风险未知的研究所占比例较大;结果数据完整性及选择性报道结果均来自低偏倚风险的研究。

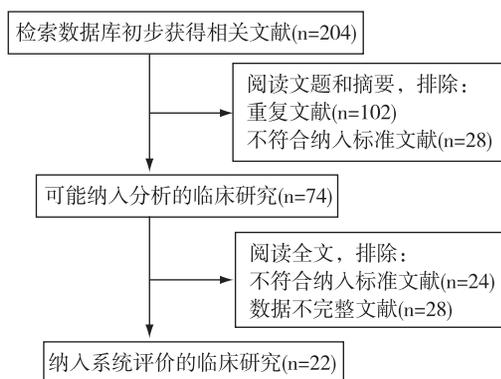


图 1 文献筛选流程

术后简易精神状态检查量表(MMSE)评分 13 项研究^[2-4, 6, 9-12, 14, 17, 20, 22, 23]报道了术后 1 d 的 MMSE 评分,15 项研究^[2-4, 6, 8-14, 17, 18, 20, 22, 23]报道了术后 3 d 的 MMSE 评分和 4 项研究^[10, 16, 20, 22]报道了术后 7 d 的 MMSE 评分,采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示右美托咪定组术后 1、3、7 d 的 MMSE 评分明显高于对照组[MD(95%CI)分别为 2.99 (2.25, 3.74), 1.66 (0.68, 2.64), 1.52 (0.55, 2.49)]($P < 0.05$)(图 2)。

脑损伤生化标记物 3 项研究^[5, 18, 22]报道了术后 1 d 的 NSE 浓度,2 项研究^[5, 22]报道了术后 3 d 的 NSE 浓度,Meta 分析结果显示术后 1、3 d 右美托咪定组 NSE 浓度明显低于对照组[MD(95%CI)分别为 -2.71(-4.05, -1.38), -3.10(-4.09, -2.10)]($P < 0.05$);2 项研究^[5, 22]报道了术后 7 d 的 NES 浓度,Meta 分析结果显示右美托咪定组与对照组术后 7 d 的 NSE 浓度差异无统计学意义(图 3)。

3 项研究^[18, 19, 21]报道了术毕时 S100β 蛋白浓度,4 项研究^[12, 18, 19, 21]报道了术后 1 d S100β 蛋白

表 1 纳入研究的基本情况

纳入研究	例数 (D组/C组)	年龄 (岁)	ASA 分级	手术类型	干预措施	
					D组	C组
丁玲玲, 2015 ^[5]	50/50	65~80	I~III	腹腔镜手术	诱导后 0.8 μg/kg, 维持 0.3 μg · kg ⁻¹ · h ⁻¹	生理盐水
张奕文, 2014 ^[6]	20/20	65~74	I~III	腹腔镜手术	诱导前 0.5 μg/kg, 维持 0.5 μg · kg ⁻¹ · h ⁻¹	生理盐水
张海山, 2014 ^[22]	30/30	65~76	II或III	胸腹部手术	诱导后 0.5 μg/kg, 维持 0.5 μg · kg ⁻¹ · h ⁻¹	生理盐水
刘铭, 2014 ^[4]	30/30	65~77	I~III	胃肠手术	诱导前 0.5 μg/kg, 维持 0.3 μg · kg ⁻¹ · h ⁻¹	生理盐水
李跃祥, 2014 ^[11]	90/90	70~80	II或III	下腹部手术	诱导后 0.8 μg/kg, 维持 0.5 μg · kg ⁻¹ · h ⁻¹	生理盐水
李霞, 2014 ^[12]	23/23	67~75	I或II	全髋置换	诱导前 0.6 μg/kg, 维持 0.4 μg · kg ⁻¹ · h ⁻¹	生理盐水
彭周全, 2013 ^[8]	40/40	65~80	I或II	前列腺手术	诱导前给予 0.5 μg/kg	生理盐水
柏平, 2015 ^[18]	22/22	65~78	I~III	腹腔镜手术	诱导前 0.5 μg/kg, 维持 0.5 μg · kg ⁻¹ · h ⁻¹	生理盐水
王羲凤, 2015 ^[13]	20/20	65~71	I或II	脊柱手术	诱导前 0.5 μg/kg, 维持 0.5 μg · kg ⁻¹ · h ⁻¹	生理盐水
刘媛媛, 2015 ^[14]	46/42	65~73	I或II	腹部手术	诱导后维持 0.2 μg · kg ⁻¹ · h ⁻¹	生理盐水
徐亚丰, 2015 ^[15]	30/30	66~78	I或II	腰椎手术	诱导后 1 μg/kg, 维持 0.5 μg · kg ⁻¹ · h ⁻¹	生理盐水
张洁茹, 2015 ^[20]	30/30	65~71	I或II	甲状腺手术	诱导前 0.5 μg/kg, 维持 0.3 μg · kg ⁻¹ · h ⁻¹	生理盐水
张锦华, 2015 ^[21]	30/30	65~72	I或II	食道手术	诱导前 1 μg/kg, 维持 0.5 μg · kg ⁻¹ · h ⁻¹	生理盐水
黄丽蓉, 2014 ^[7]	16/16	65~80	I或II	腹部手术	诱导前 0.4 μg/kg, 维持 0.5 μg · kg ⁻¹ · h ⁻¹	生理盐水
孟海兵, 2014 ^[10]	35/35	65~80	II或III	腹部手术	诱导后维持 0.3 μg · kg ⁻¹ · h ⁻¹	生理盐水
王育明, 2013 ^[9]	35/35	65~80	I或II	乳腺癌手术	诱导前 0.5 μg/kg, 维持 0.2 μg · kg ⁻¹ · h ⁻¹	生理盐水
李丽研, 2013 ^[19]	20/20	65~80	I或II	全髋置换术	诱导前给予 1 μg/kg	生理盐水
张奕文, 2012 ^[23]	30/30	65~72	I或II	腹部手术	诱导后维持 0.5 μg · kg ⁻¹ · h ⁻¹	生理盐水
Guo, 2015 ^[3]	76/73	65~80	I~III	口腔手术	以 0.2 μg · kg ⁻¹ · h ⁻¹ 维持 12 h	生理盐水
Li, 2015 ^[2]	50/50	65~75	I~III	胆囊切除术	诱导前 1 μg/kg, 维持 0.4 μg · kg ⁻¹ · h ⁻¹	生理盐水
Chen, 2015 ^[17]	61/87	65~76	I~III	腹部手术	诱导后 0.5 μg/kg, 维持 0.2 μg · kg ⁻¹ · h ⁻¹	生理盐水
Chen, 2013 ^[16]	63/63	65~80	I或II	腹腔镜手术	诱导后 1 μg/kg, 维持 0.4 μg · kg ⁻¹ · h ⁻¹	生理盐水

注: D组:右美托咪定组, C组:对照组

浓度,各研究间有统计学异质性,故采用随机效应模型分析,结果显示手术结束时和术后 1 d 右美托咪定组 S100β 蛋白浓度明显低于对照组[MD(95% CI) 分别为 -0.10 (-0.15, -0.04), -0.06 (-0.10, -0.02)](P<0.05)(图 4)。

促炎症细胞因子 4 项研究^[7, 10, 13, 20]报道了术毕的 TNF-α 浓度,3 项研究^[5, 17, 20]报道了术后 24 h 的 TNF-α 浓度,采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示术毕和术后 24 h 右美托咪定组 TNF-α 浓度明显低于对照组[MD(95% CI) 分别为 -3.94 (-6.40, -1.49), -6.09 (-9.38, -2.80)](P<0.05)(图 5)。

4 项研究^[2, 7, 10, 20]报道了术毕的 IL-6 浓度,3

项研究^[3, 17, 20]报道了术后 24 h 的 IL-6 浓度,采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示术毕和术后 24 h 右美托咪定组 IL-6 浓度明显低于对照组[MD(95% CI) 分别为 -15.43 (-22.33, -8.54), -11.68 (-18.25, -5.11)](P<0.05)(图 6)。

敏感性分析 逐一排除纳入的低质量文献,对剩余的文献再次进行合并分析。结果显示综合效应量方向不变,Meta 分析结果稳定,但各研究仍存在异质性,考虑到无明显临床异质性,提示不纳入其中的任一篇文献,对结果的改变并无影响。

讨 论

欧洲一项多中心、大样本研究显示,老年患者

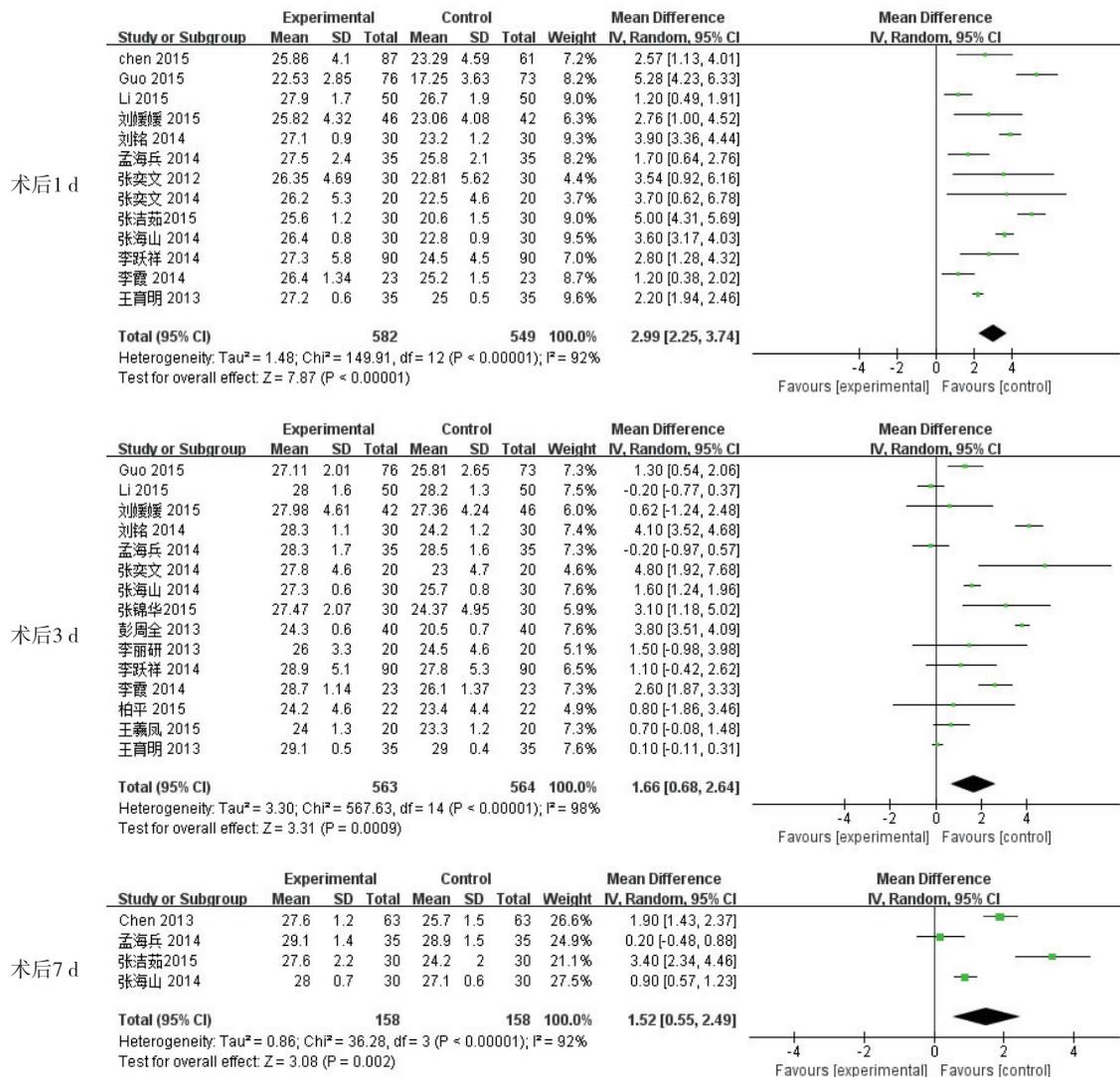


图 2 右美托咪定组与对照组不同时点 MMSE 评分的比较

非心脏手术术后 1 周 POCD 的发生率为 25.8%，术后 3 个月的发生率为 9.9%^[24]。POCD 对非心脏手术老年患者术后恢复可造成严重不良影响，延长住院时间，增加治疗费用，甚至进展为永久性的认知功能障碍。有关 POCD 的病理机制已有多种学说，其中 POCD 的中枢炎症学说已被大多数学者公认^[25]。右美托咪定是一种高选择性 α₂ 肾上腺素能受体激动药，具有中枢性抗交感和抗焦虑作用且对患者呼吸抑制轻微。Mohamed 等^[26]研究表明，右美托咪定用于围术期具有保护心、脑、肝、肾等功能。但鉴于临床对心脏病行非心脏手术患者应用右美托咪定的研究结果不同，欧洲心脏病协会及麻醉协会于 2014 年颁布指南中指出暂不推荐右美托咪定用于这类患者^[27]。本研究的目的在于通过 Meta 分析的方法探讨右美托咪

定是否有助于改善行非心脏手术的老年患者的术后认知功能。

本研究结果显示，术后 1、3、7 d 右美托咪定组的 MMSE 评分明显高于对照组，表明右美托咪定可改善老年患者非心脏手术术后认知功能。其可能机制是，手术、麻醉等应激因素造成机体皮质醇浓度的升高，而皮质醇对海马细胞造成可逆或不可逆损害导致 POCD。右美托咪定可剂量依赖性抑制交感-肾上腺轴，能减弱围手术期应激反应，从而减少体内应激激素的分泌，改善老年患者术后认知功能。另外，纳入的研究结果显示，术后 1 d 两组 MMSE 评分差别最大。可能原因有：MMSE 过于简单且敏感性差，存在“学习效应”和“顶效应”，患者很容易得高分；术后 24 h 内老年患者的大脑还没摆脱中枢性药物的影响，过早地进行 MMSE 监测会

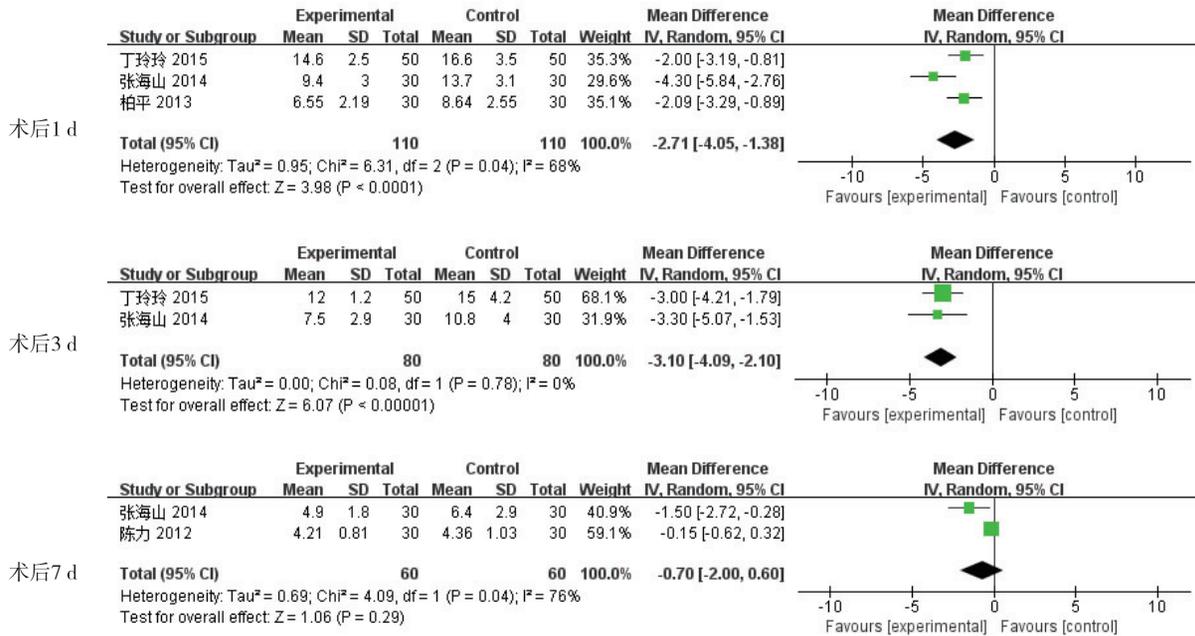


图 3 右美托咪定组与对照组不同时点 NSE 浓度的比较

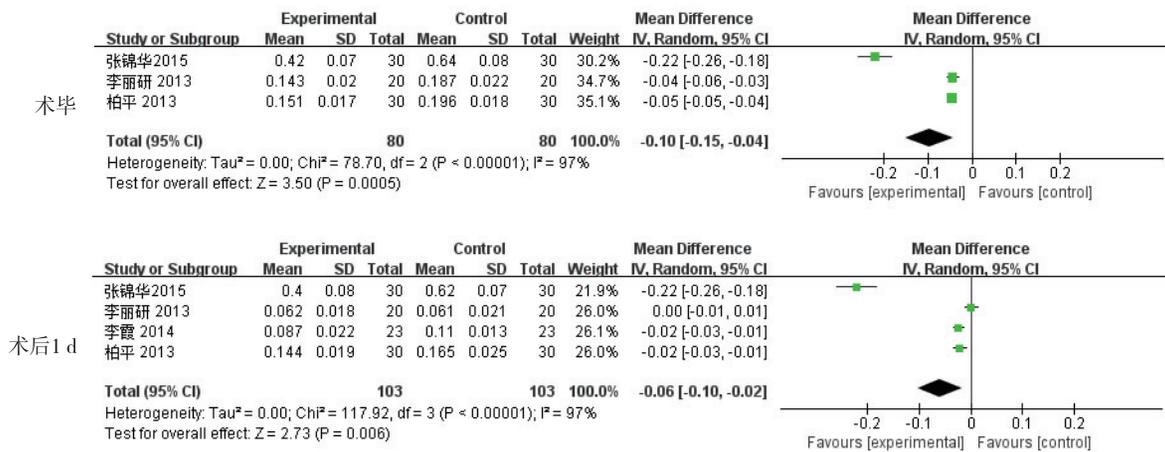


图 4 右美托咪定组与对照组不同时点 S100β 蛋白浓度的比较

损害测试结果,有学者建议将术后 3 d 作为术后近期最佳测量时点^[28];新的观点认为大脑终生保持着可塑性和适应性重组能力^[29],术后 7 d 时老年患者认知功能改善,具体原因及机制尚未明确,有待于进一步研究。

S100β 蛋白与 NSE 均来源于中枢神经系统,当中枢神经系统损伤且血脑屏障的完整性或通透性改变时,可迅速释放入血^[30]。术后 S100β 蛋白和 NSE 浓度与脑损伤的程度和预后密切相关,可作为围术期预测脑组织受损程度的标志物^[31]。但其临床诊断的特异性及灵敏性尚须进一步证实。本研究结果显示,术毕及术后 1、3 d 右美托咪定组 NSE

浓度低于对照组,术毕和术后 24 h 右美托咪定组 S100β 蛋白浓度低于对照组,表明右美托咪定具有一定的脑保护作用。

手术创伤激活机体免疫系统引起炎症反应,释放多种促炎症细胞因子,如 IL-1、IL-6 和 TNF-α 等。外周促炎症细胞因子通过直接或间接的方式引起中枢神经系统炎症,进一步损伤与记忆和学习相关的海马功能而导致 POCD^[25, 29]。国外研究结果表明,围术期持续使用右美托咪定可有效降低手术患者的 IL-6 和 TNF-α 等炎症因子的表达水平,抑制围术期炎症反应^[32]。本研究结果显示,术毕和术后 24 h 右美托咪定组 IL-6、TNF-α 浓度明显低于

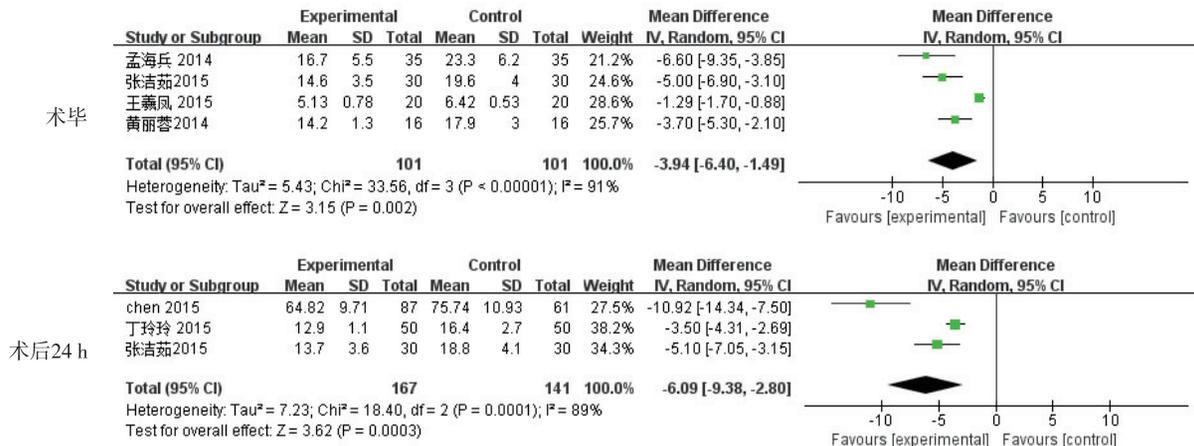


图 5 右美托咪定组与对照组不同时点 TNF-α 浓度的比较

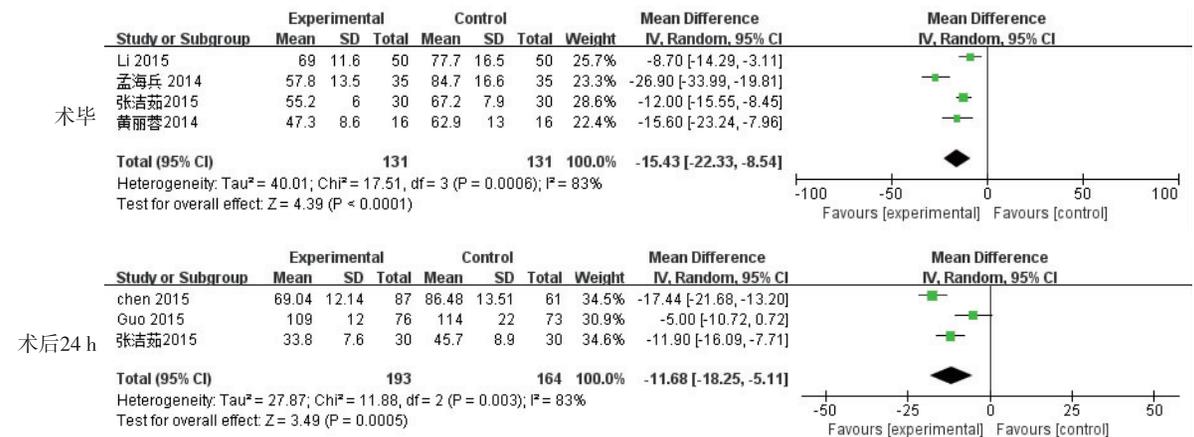


图 6 右美托咪定组与对照组不同时点 IL-6 浓度的比较

对照组,提示右美托咪定具有抑制炎症反应,改善术后认知功能的作用。

本研究尚存在一定局限性,纳入的文献大部分存在统计学异质性,可能与术前用药与否、手术方式及种类不同、麻醉维持药物差异、麻醉深度不同、POCD 诊断标准差异等因素有关;另外各项研究间的右美托咪定使用剂量及时间也存在差异,尚无对右美托咪定的临床最佳剂量的研究;纳入的研究大部分报道了右美托咪定对术后早期 POCD 的影响,缺乏对患者远期认知功能影响的进一步研究;纳入的研究大部分为中文公开发表的文献,可能存在发表偏倚;部分研究质量不高,且均没有描述分配隐藏情况,个别研究样本量小,可能存在选择和测量偏倚。

综上所述,围术期应用右美托咪定可抑制术中应激反应和炎性反应,改善非心脏手术老年患者术后早期认知功能。

参 考 文 献

- [1] 周阳,王军,郭向阳. 术后认知功能障碍发病机制的研究进展. 中国微创外科杂志, 2015, 15(7): 658-662.
- [2] Li Y, He R, Chen S, et al. Effect of dexmedetomidine on early postoperative cognitive dysfunction and peri-operative inflammation in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Exp Ther Med*, 2015, 10(5): 1635-1642.
- [3] Guo Y, Sun L, Zhang J, et al. Preventive effects of low-dose dexmedetomidine on postoperative cognitive function and recovery quality in elderly oral cancer patients. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9): 16183-16190.
- [4] 刘铭,谢平. 右美托咪定对老年胃肠肿瘤根治术围术期脑氧代谢及术后认知功能的影响. 南昌大学学报:医学版, 2014, 54(8): 66-69.
- [5] 丁玲玲,张宏,米卫东,等. 右美托咪定对老年患者在机器人辅助腹腔镜手术麻醉苏醒期及术后认知功能的影响. 中南大学学报:医学版, 2015, 0(2): 129-135.
- [6] 张奕文,邢祖民,徐颖华,等. 不同剂量右美托咪定对老年患者腹腔镜下结直肠癌手术术后早期认知功能障碍的影响. 南

- 方医科大学学报, 2014, 34(5): 743-746.
- [7] 黄丽蓉, 何荷番. 不同剂量右美托咪定预防老年腹腔热灌注化疗患者术后认知功能障碍的效果及机制. 中国老年学杂志, 2014, 34(20): 5711-5712.
- [8] 彭周全, 张卫, 储勤军. 术前应用右美托咪定对老年患者经尿道前列腺电切术后早期认知功能的影响. 临床麻醉学杂志, 2013, 29(10): 945-947.
- [9] 王育明. 盐酸右美托咪定对老年乳腺癌患者术后认知功能的影响. 中国老年学杂志, 2013, 33(13): 3167-3168.
- [10] 孟海兵, 来伟, 帅君, 等. 右美托咪定对老年患者全麻术后认知功能及炎症因子的影响. 实用医学杂志, 2014, 30(14): 2300-2301.
- [11] 李跃祥, 戴华春. 右美托咪定对老年患者全麻术后认知功能障碍的影响. 临床麻醉学杂志, 2014, 30(10): 964-967.
- [12] 李霞, 彭碧文, 董航. 右美托咪定对老年患者术后认知功能及 S100B 的影响. 山西医科大学学报, 2014, 45(12): 1223-1225.
- [13] 王羲凤, 华福洲, 刘伟成, 等. 不同剂量右美托咪定对老年脊柱手术患者免疫功能及认知功能的影响. 广东医学, 2015, 36(2): 308-310.
- [14] 刘媛媛, 万杏, 刘敏, 等. 盐酸右美托咪定对老年患者手术后早期认知功能的影响. 医药导报, 2015, 34(2): 214-217.
- [15] 徐亚丰, 宋莺春, 徐飞. 右旋美托咪啉对老年腰椎手术中血流动力学及认知能力的影响. 中国组织工程研究, 2015, 19(11): 1788-1792.
- [16] Chen J, Yan J, Han X. Dexmedetomidine may benefit cognitive function after laparoscopic cholecystectomy in elderly patients. *Exp Ther Med*, 2013, 5(2): 489-494.
- [17] Chen W, Liu B, Zhang F, et al. The effects of dexmedetomidine on post-operative cognitive dysfunction and inflammatory factors in senile patients. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(3): 4601-4605.
- [18] 柏平, 陶国才, 吕治全. 不同剂量右美托咪定对老年腹腔镜下结直肠癌术后认知功能的影响. 中国老年学杂志, 2015, 0(3): 669-671.
- [19] 李丽妍, 黄金平, 刘桦, 等. 右美托咪定对老年患者髓关节置换术后认知功能的影响. 广东医学, 2013, 34(5): 781-783.
- [20] 张洁茹, 朱虹燕, 苑野, 等. 右美托咪定对老年患者术后早期认知功能障碍的影响. 中国老年学杂志, 2015, 35(5): 1264-1265.
- [21] 张锦华, 仲吉英, 杨承祥. 右美托咪定对老年食管癌术中单肺通气患者手术后早期认知功能障碍的影响. 广东医学, 2015, 36(11): 1750-1753.
- [22] 张海山, 屈凤, 杜海青, 等. 右美托咪定对全麻老年患者术后认知功能障碍的影响. 中华麻醉学杂志, 2014, 34(6): 670-673.
- [23] 张奕文, 何忠承, 石世坚, 等. 右美托咪定复合七氟烷全麻对老年患者术后早期认知功能的影响. 广东医学, 2012, 33(14): 2172-2174.
- [24] Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. *Lancet*, 1998, 351(9106): 857-861.
- [25] 张祥, 董洪权, 钱燕宁. 外周手术创伤致中枢炎症中血脑屏障的改变与术后认知功能障碍的关系. 国际麻醉学与复苏杂志, 2015, 36(8): 749-753.
- [26] Mohamed S, Shaaban AR. The effect of dexmedetomidine on the incidence of postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after prolonged abdominal surgery. *Egyptian Journal of Anaesthesia*, 2014, 30(4): 331-338.
- [27] Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J*, 2014, 35(35): 2383-2431.
- [28] 郭安梅, 张万江, 郭素香, 等. 术后认知功能障碍的评判方法与评判标准. 国际麻醉学与复苏杂志, 2012, 33(1): 46-48, 61.
- [29] 郝学超, 闵苏. 术后认知功能障碍神经炎症机制研究进展. 国际麻醉学与复苏杂志, 2014, 35(1): 47-51.
- [30] Li YC, Xi CH, An YF, et al. Perioperative inflammatory response and protein S100 β concentrations-relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2012, 56(5): 595-600.
- [31] Bekker A, Haile M, Kline R, et al. The effect of intraoperative infusion of dexmedetomidine on the quality of recovery after major spinal surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2013, 25(1): 16-24.
- [32] Johnsson P, Blomquist S, Lührs C, et al. Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69(3): 750-754.

(收稿日期: 2016-06-20)