

· 临床研究 ·

乌司他丁对老年患者腹腔镜子宫全切手术后早期褪黑素水平和认知功能的影响

刘静 黄新华 赵燕 孟志鹏 杜瑞

【摘要】 目的 观察乌司他丁对老年患者腹腔镜子宫全切手术后早期褪黑素水平和认知功能的影响。**方法** 选择择期行腹腔镜子宫全切术患者 60 例, 年龄 65~80 岁, BMI 18~30 kg/m², ASA I—III 级。随机分为乌司他丁组(U 组)和对照组(C 组), 每组 30 例。U 组在常规全麻诱导前用乌司他丁 20 万 U+生理盐水 100 ml, 持续静脉泵注乌司他丁 20 万 U/h 直至手术结束。C 组给予相应生理盐水静脉输注, 两组患者均采用快诱导和全凭静脉麻醉。记录麻醉时间、术中输血量、尿量、出血量、瑞芬太尼及丙泊酚用量; 检测术前 1 d(T₀)、术后第 1 天(T₁)、术后第 3 天(T₂)、术后第 7 天(T₃)血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)和 S100 β 蛋白含量; 血 T 淋巴细胞(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)、计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值、血浆褪黑素浓度及采用蒙特利尔认知评估表(MoCA)评分评估患者的认知功能。术前 1 d 和术后第 7 天测定脑事件相关电位 P300 潜伏期和振幅。**结果** 与 T₀ 时比较, T₁—T₂ 时两组 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NSE、S100 β 蛋白含量明显增高($P<0.05$), 但 U 组明显低于 C 组($P<0.05$); 血浆褪黑素浓度、CD3⁺、CD4⁺ 细胞含量、CD4⁺/CD8⁺ 比值及 MoCA 评分明显下降($P<0.05$), 但 U 组明显高于 C 组($P<0.05$); 与 C 组比较, 术后第 7 天 U 组 P300 潜伏期明显缩短, 振幅明显升高, 术后认知功能下降发生率明显降低($P<0.05$)。**结论** 腹腔镜子宫全切术刺激可明显降低血浆褪黑素浓度及术后早期认知功能, 乌司他丁干预可减缓这一趋势。

【关键词】 乌司他丁; 老年; 子宫全切术; 术后认知功能; 褪黑素

Effect of ulinastatin on the postoperative melatonin level and cognitive function of gerontic patients undergoing laparoscopic total hysterectomy LIU Jing, HUANG Xinhua, ZHAO Yan, MENG Zhipeng, DU Rui. Department of Anesthesiology, Huzhou Municipal Women and Children's Health Center, Huzhou 313000, China

Corresponding author: HUANG Xinhua, Email: 849796799@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the influence of ulinastatin on the postoperative melatonin level and cognition function of the elderly patients undergoing laparoscopic total hysterectomy. **Methods** Sixty elderly patients, aged 65 - 80 years, BMI 18 - 30 kg/m², ASA physical status I - III, scheduled for laparoscopic total hysterectomy, were randomly divided into 2 groups using a random number table; ulinastatin group (group U) and control group (group C), 30 cases in each. Patients in group U were given a loading dosage of ulinastatin intravenously 200 000 U which was dissolved in 100 ml saline before the induction of general anesthesia, followed by a continuous infusion of ulinastatin of 200 000 U/h, till the end of surgery. Patients in group C were given the equal volume of normal saline. The two groups received rapid induction of general anaesthesia and total intravenous general anesthesia. The time of anesthesia, intraoperative infusion volume, urine volume, the amount of bleeding, remifentanyl and propofol dosage were recorded. Blood samples were obtained for determination of the plasma concentration of interleukin-1 beta, interleukin-6, TNF- α , neuron specific enolase, NSE, S100 β protein, levels of plasma melatonin, T lymphocyte (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), CD4⁺/CD8⁺ ratio was calculated before the induction of anesthesia within the preoperative 1 d (T₀), within the postoperative 1 d (T₁), 3 d (T₂), 7 d (T₃), while the score of MoCA was recorded to evaluate the cognitive function at the same time. P300 event-related potential latency and amplitude were determined at T₀ and T₃. The incidence rate of postoperative cognitive decline, levels of plasma

DOI:10.12089/jca.2018.08.004

基金项目:湖州市科技局公益性应用研究项目(2016GY33)

作者单位:313000 浙江省湖州市妇幼保健院麻醉科(刘静、黄新华、赵燕、杜瑞);浙江省湖州市中心医院麻醉科(孟志鹏)

通信作者:黄新华, Email: 849796799@qq.com

melatonin, inflammatory factor and the change of the index of correlation were observed in the two groups. **Results** Compared with T_0 , the levels of IL- 1β , IL-6, TNF- α , NSE, S100 β protein were significantly increased in both groups at T_1 and T_2 ($P < 0.05$), but they were lower in group U than in group C ($P < 0.05$). Compared with T_0 , levels of plasma melatonin, T lymphocyte ($CD3^+$, $CD4^+$), $CD4^+/CD8^+$ and the scores of MoCA were significantly decreased in both groups at T_1 and T_2 ($P < 0.05$), but they were higher in group U than in group C ($P < 0.05$). Compared with group C, P300 event-related potential latency was shortened, P300 event-related potential latency amplitude was increased, and the incidence of postoperative cognitive decline was lower in group U on the postoperative 7th day ($P < 0.05$). **Conclusion** The stimulation of laparoscopic total hysterectomy can obviously reduce the levels of plasma melatonin and early stage postoperative cognitive function, which can be relieved by ulinastatin.

【Key words】 Ulinastatin; Elderly; Total hysterectomy; Postoperative cognition; Melatonin

老年患者功能退化,围术期易发生谵妄和认知功能障碍等脑部并发症^[1-2],研究表明,乌司他丁预处理通过抗炎作用在一定程度上可促进腹部大手术患者术后早期认知功能恢复^[3]。但乌司他丁改善术后认知功能的作用机制并非单一,其是否可通过其他机制或途径来改善术后早期认知功能尚有待进一步研究。本研究旨在观察乌司他丁对老年患者腹腔镜子宫全切手术后早期褪黑素水平和认知功能的影响并探讨其作用机制,以期发现减轻老年患者术后认知功能障碍的防治策略,为保护老年患者术后认知功能进而提高生存质量提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经湖州市妇幼保健院医学伦理委员会通过,并与患者及家属签署知情同意书。选择 2016 年 8 月至 2017 年 8 月于湖州市妇幼保健院择期行腹腔镜子宫全切术的老年患者,年龄 65~80 岁,受教育年限 >6 年, BMI 18~30 kg/m², ASA I—III 级。排除标准:严重心、肝、肺、肾功能异常;患有智力缺陷、视听障碍、精神疾病及其他可能会影响结果的疾病;围术期使用激素,免疫抑制剂,长期服用镇静药或抗抑郁药,药物依耐或药物滥用,酗酒嗜好等;蒙特利尔认知评估表(MoCA)评分 <26 分;以前进行过相关神经心理学测试。

分组与处理 采用随机数字表法将患者随机分为两组。C 组:麻醉诱导前静脉滴注生理盐水 100 ml, 20 min 内静滴完毕,术中以 2 ml/h 的速度静脉泵注直至手术结束前 20 min。U 组于麻醉诱导前静脉滴注生理盐水 100 ml+乌司他丁 20 万 U, 20 min 内静滴完毕,术中以 20 万 U/h 的速度静脉泵注直至手术结束前 20 min。

麻醉方法 所有患者均未术前用药,以避免镇痛药镇静药或抗胆碱药对认知功能的影响。患者入室后常规监测 ECG、HR、BP、SpO₂、体温和 BIS。

两组患者均采用快诱导全凭静脉麻醉。麻醉诱导:依次静脉注射咪达唑仑 0.05 mg/kg、丙泊酚 2 mg/kg、舒芬太尼 0.6 μ g/kg、罗库溴铵 0.6 mg/kg,待患者肌松完全行气管插管。接麻醉机行机械通气, V_T 8~10 ml/kg, RR 10~12 次/分, I:E 1:2, 维持 $P_{ET}CO_2$ 35~45 mmHg。麻醉维持:采用 CP-730 TCI 医用注射泵 TCI 丙泊酚, 血浆靶浓度 1~4 μ g/ml, 调整丙泊酚靶浓度, 维持 BIS 值 40~50; TCI 瑞芬太尼, 根据血压和心率调整靶浓度;间断静脉注射罗库溴铵维持肌松, 气腹结束后停止 TCI 丙泊酚及瑞芬太尼, 待自主呼吸恢复后, 新斯的明拮抗残余肌松。术后镇痛:所有患者均采用一次性自控静脉输注泵, 配置方法:舒芬太尼 2 μ g/kg+托烷司琼 5 mg, 生理盐水稀释至 100 ml, 背景剂量 2 ml/h, 单次 0.5 ml, 锁定时间 15 min。

观察指标 记录患者术中一般情况, 包括麻醉时间、苏醒时间、拔管时间、术中输液量、尿量、出血量、丙泊酚及芬太尼用量;于麻醉手术前 1 d (T_0)、术后第 1 天 (T_1)、术后第 3 天 (T_2)、术后第 7 天 (T_3) 采集外周静脉血, 采用放免法测定血清炎症因子 IL- 1β 、IL-6、TNF- α 浓度, 采用流式细胞术检测血 T 淋巴细胞 ($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$), 计算 $CD4^+/CD8^+$ 比值;采用 ELISA 法测定 NSE 浓度、S100 β 蛋白含量和血浆褪黑素浓度。

认知功能评估 于 T_0 — T_3 时采用 MoCA 评价认知功能。MoCA 包括 7 个方面的测验:视空间、执行、命名、注意、语言、抽象、延迟回忆和定向力, 量表总分范围为 0~30 分, <26 分为认知功能障碍^[4]。测试时间大约 10 min。为减少误差, MoCA 评分由同一名心理医师完成。

采用 Keypoint 型肌电-诱发电位仪的听觉 odd-ball 程序, 按国际 10/20 系统放置电极, 记录电极置于中央中线 (Cz), 参考电极置于右耳垂 (A2), 前额 (FPz) 接地, 电极间阻抗 <5 Q, 分析时间 600 ms。

参考文献^[5]通过耳机给予 1 000 Hz 的低频纯音及 2 000 Hz 的高频纯音刺激,刺激强度为 110 dB。1 000 Hz 的低频纯音为非靶刺激,概率 80%,2 000 Hz 的高频纯音为靶刺激,概率 20%,靶刺激随机分布于非靶刺激中。要求患者能明确分辨这两种不同频率的刺激音响,当听到靶刺激时,用手指按键盘,并默记次数,记录受试者的反应时间及正确反应数。分别于术前 1 d 和术后第 7 天时记录 Cz 脑事件相关电位 P300 的潜伏期和振幅。潜伏期代表大脑对外界刺激进行分类、编码、识别的速度,振幅反应大脑信息加工时有效资源动员的程度,如 P300 潜伏期缩短、振幅提高多提示受试者认知功能改善^[6]。

统计分析 采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用重复测量方差分析,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究最终纳入 60 例患者。两组患者年龄、BMI、ASA 分级及受教育年限等差异无统计学意义(表 1)。

两组患者麻醉时间、苏醒时间、拔管时间、输血量、尿量、出血量、丙泊酚和瑞芬太尼用量差异无统计学意义(表 2)。

与 T_0 时比较, T_1 — T_2 时两组 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NSE、S100 β 蛋白含量明显增高($P < 0.05$),但 U 组明显低于 C 组($P < 0.05$);U 组 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NSE、S100 β 蛋白含量在 T_3 时恢复至 T_0 水平,但仍明显低于 C 组($P < 0.05$)(表 3)。

与 T_0 时比较, T_1 — T_2 时两组 CD3⁺、CD4⁺ 细胞含量及 CD4⁺/CD8⁺ 比值明显降低($P < 0.05$),血浆褪黑素浓度、MoCA 评分也明显降低($P < 0.05$),但 U 组明显高于 C 组($P < 0.05$); T_3 时 U 组褪黑素浓度和 MoCA 评分恢复至 T_0 水平(表 4)。

表 1 两组患者一般资料的比较

组别	例数	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	ASA I / II / III 级(例)	受教育年限(年)
C 组	30	69.1±4.4	24.5±3.6	22/6/2	5.3±2.4
U 组	30	71.4±5.2	25.1±2.2	20/7/3	5.4±2.3

表 2 两组患者术中情况的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	麻醉时间 (min)	苏醒时间 (min)	拔管时间 (min)	输血量 (ml)	尿量 (ml)	出血量 (ml)	丙泊酚用量 (mg)	瑞芬太尼用量 (μ g)
C 组	30	163.4±24.3	15.6±4.6	18.6±5.4	2 065.4±124.6	464.5±131.8	230.5±25.8	1 362±143	1210±210
U 组	30	164.5±23.1	16.8±4.7	19.4±4.8	1 876.3±235.1	457.6±128.4	227.9±24.3	1 248±112	1260±180

表 3 两组患者不同时点 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NSE 和 S100 β 蛋白含量的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T_0	T_1	T_2	T_3
IL-1 β (pg/ml)	U 组	30	10.3±2.9	15.0±4.5 ^{ab}	12.0±3.2 ^{ab}	10.2±3.2 ^b
	C 组	30	10.4±3.1	18.4±5.2 ^a	15.5±4.8 ^a	12.3±3.4 ^a
IL-6 (pg/ml)	U 组	30	3.7±0.6	23.7±3.4 ^{ab}	20.0±1.0 ^{ab}	4.0±0.7 ^b
	C 组	30	4.0±0.6	59.9±4.1 ^a	32.1±3.8 ^a	19.2±0.8 ^a
TNF- α (pg/ml)	U 组	30	30.8±4.0	58.8±10.6 ^{ab}	33.1±4.6 ^{ab}	32.5±5.6 ^b
	C 组	30	30.2±4.0	78.5±14.9 ^a	50.4±3.3 ^a	39.1±4.4 ^a
NSE (μ g/L)	U 组	30	2.7±2.3	4.3±2.1 ^{ab}	3.9±1.1 ^{ab}	2.4±1.1 ^b
	C 组	30	2.9±0.9	7.0±3.2 ^a	5.9±2.3 ^a	3.0±0.8 ^a
S100 β 蛋白 (μ g/L)	U 组	30	0.26±0.08	0.55±0.11 ^{ab}	0.48±0.07 ^{ab}	0.27±0.08 ^b
	C 组	30	0.27±0.07	0.71±0.26 ^a	0.62±0.13 ^a	0.31±0.02 ^a

注:与 T_0 比较,^a $P < 0.05$;与 C 组比较,^b $P < 0.05$

表 4 两组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 细胞含量、CD4⁺/CD8⁺ 比值、褪黑素浓度及 MoCA 评分的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
CD3 ⁺ 含量 (%)	U 组	30	66.28±10.43	56.87±9.65 ^{ab}	59.87±7.83 ^{ab}	61.19±9.03 ^b
	C 组	30	66.32±10.27	44.41±7.13 ^a	47.29±3.87 ^a	56.66±8.12 ^a
CD4 ⁺ 含量 (%)	U 组	30	37.68±8.41	33.13±8.45 ^{ab}	35.32±8.15 ^{ab}	34.43±8.12 ^b
	C 组	30	39.15±8.11	23.33±7.62 ^a	26.81±6.07 ^a	30.45±7.24 ^a
CD8 ⁺ 含量 (%)	U 组	30	27.32±7.73	27.28±8.14	26.89±7.35	27.17±7.66
	C 组	30	28.52±6.72	27.69±7.13	26.34±6.28	27.54±6.75
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值	U 组	30	1.79±0.35	1.47±0.31 ^{ab}	1.62±0.28 ^{ab}	1.69±0.32 ^b
	C 组	30	1.64±0.23	1.01±0.19 ^a	1.15±0.14 ^a	1.28±0.36 ^a
褪黑素 (pg/ml)	U 组	30	42.53±7.48	38.64±8.46 ^{ab}	39.35±8.31 ^{ab}	40.54±8.12 ^b
	C 组	30	45.11±6.72	30.90±6.49 ^a	31.86±6.52 ^a	36.12±7.48 ^a
MoCA 评分	U 组	30	27.6±2.6	25.9±2.4 ^{ab}	26.2±2.3 ^{ab}	26.8±2.7 ^b
	C 组	30	27.1±2.8	22.3±2.5 ^a	23.1±2.1 ^a	25.3±2.6 ^a

注:与 T₀ 比较,^a $P<0.05$;与 C 组比较,^b $P<0.05$

与术前 1 d 比较,术后第 7 天 C 组脑事件相关电位 P300 潜伏期明显延长,振幅明显缩短($P<0.05$);与 C 组比较,术后第 7 天 U 组脑事件相关电位 P300 潜伏期明显缩短,振幅明显升高($P<0.05$)(表 5)。术后第 7 天 U 组[1 例(3%)]术后认知功能障碍明显少于 C 组[7 例(23%)]($P<0.05$)。

表 5 两组患者脑事件相关电位 p300 潜伏期和振幅的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术前 1 d		术后第 7 天	
		潜伏期 (ms)	振幅 (μV)	潜伏期 (ms)	振幅 (μV)
U 组	30	300±31	8.5±1.8	302±29 ^a	8.1±2.3 ^a
C 组	30	301±27	8.3±2.6	353±36 ^b	5.3±1.9 ^b

注:与 C 组比较,^a $P<0.05$;与术前 1 d 比较,^b $P<0.05$

讨 论

高龄患者接受大手术后易引起认知功能的下降,与患者术后的康复密切相关。既往研究表明乌司他丁可降低手术创伤引起的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NSE、S100 β 蛋白水平升高,从而改善机体术后的认知功能^[7]。

褪黑素是由哺乳动物体内松果体主要合成与分泌的一种重要的吲哚类神经内分泌激素,是人体

睡眠周期的神经内分泌基础,与睡眠密切相关,对于维持正常的睡眠觉醒周期起到十分重要的作用。褪黑素同时还在调节情绪、中枢神经系统保护、提高记忆能力、改善认知功能^[8]方面有着积极作用。褪黑素分泌也受昼夜节律的影响,故本研究测量时间统一为早晨 6 点。为了更进一步了解乌司他丁对褪黑素分泌的影响以及认识老年患者术后认知功能下降的发生与褪黑素的关系,本研究选择了 65 岁以上老年患者作为研究对象。本研究结果显示,乌司他丁能够有效抑制机体的炎症反应,减轻老年患者术后脑损伤,并能显著改善腔镜子宫全切术后患者的免疫抑制状态,这与既往研究结果一致^[9-10]。本研究发现,乌司他丁的使用提高血清褪黑素浓度同时增加 MoCA 评分值,提示血清褪黑素浓度与 MoCA 评分有一定相关性,即术后褪黑素浓度越高,MoCA 评分就越高,与 Shigeta 等^[11]研究的结果相似。推测乌司他丁提高术后血清褪黑素释放,有助于改善术后认知功能。

对 POCD 的诊断尚无统一标准,主要依据神经心理学测定进行评估,目前较常用的工具是简明精神状态量表(MMSE)和 MoCA 评分。本研究采用的是 MoCA 评分北京版,适于更广的年龄层次和教育水平,较 MMSE 量表做了大量的改进,增加了对执行功能和注意力方面的评估,对轻度认知功能障碍具有更高的敏感性和特异性^[12]。进一步结合脑

事件相关电位(ERPs)P300 作为评价脑功能的指标。P300 是一种特殊的脑诱发电位,是 ERPs 中最典型、最常用的“内源性成分”,是客观性、特异性、敏感性较强的电生理学指标,是临床评估认知功能的一种有效工具,与识别、比较、判断、记忆、决断等认知过程密切相关,被视为是评估认知功能的客观手段^[13-14]。通过检测受试者 P300 潜伏期及振幅来评估其认知功能受损情况^[15],因而本研究也采用 P300 客观评价患者大脑认知功能变化。术后短期认知功能在术后 2 d 内可能受患者病情和药物代谢的影响^[16-17],过早地进行 MoCA 评估会损害测试结果,因此于术后第 7 天观察认知功能下降发生的情况。本研究表明乌司他丁能够明显降低老年腹腔镜子宫全切手术患者术后第 7 天认知功能下降的发生率。

综上所述,老年患者腹腔镜子宫全切术后第 7 天的认知功能和褪黑素浓度有所下降,静脉预注乌司他丁可改善这一现象,其机制可能与提高血浆褪黑素浓度有关。但本研究存在样本量少、随访时间短和未采用神经精神系列测试工具评估患者认知功能等缺陷,所得结论仍需多中心、大样本的随机对照试验进一步研究来证实。然而值得强调的是在本研究条件下已观察到在术后第 7 天,上述有关指标已基本恢复到术前水平,故在微创手术条件下,上述的术后改变和乌司他丁的作用是一个短暂的过程。

参 考 文 献

- [1] Mu DL, Zhang DZ, Wang DX, et al. Parecoxib supplementation to morphine analgesia decreases incidence of delirium in elderly patients after hip or knee replacement surgery: a randomized controlled trial. *Anesth Analg*, 2017, 124 (6): 1992-2000.
- [2] Rojo-Sanchis AM, Velez-Díaz-Pallares M, Munoz Garcia M, et al. Anticholinergic burden and delirium in elderly patients during acute hospital admission. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 2016, 51(4): 217-220.
- [3] Tang N, Ou C, Liu Y, et al. Effect of inhalational anaesthetic on postoperative cognitive dysfunction following radical rectal resection in elderly patients with mild cognitive impairment. *J Int Med Res*, 2014, 42(6): 1252-1261.
- [4] 李海员, 王延平, 杨少青, 等. 蒙特利尔认知评估量表在轻度认知功能障碍筛查中的应用. *中华神经医学杂志*, 2009, 8 (4): 376-379.
- [5] Glauser TA. Integrating clinical trial data into clinical practice. *Neurology*, 2002, 58(12 Suppl 7): S6-S12.
- [6] Chang YS, Chert HL, Hsu CY, et al. Parallel improvement of cognitive functions and P300 latency following donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease: a case-control study. *J Clin Neurophysiol*, 2014, 31(1): 81-85.
- [7] 于洪丽, 杜洪印, 贾莉莉, 等. 乌司他丁对亲体肝移植术患儿脑损伤的影响. *中华麻醉学杂志*, 2016, 36(4): 389-392.
- [8] Esposito E, Cuzzocrea S. Antiinflammatory activity of melatonin in central nervous system. *Cur Neuropharmacol*, 2010, 8(3): 228-242.
- [9] 黄松, 华福洲, 魏根, 等. 乌司他丁复合帕瑞昔布纳对老年患者髋关节置换术后早期细胞免疫及认知功能的影响. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(4): 321-325.
- [10] 汪懿, 文怀昌, 金孝炬, 等. 乌司他丁对中国人群众心术后脑损伤及早期认知功能影响的 Meta 分析. *长治医学院学报*, 2017, 31(2): 120-124.
- [11] Shigeta H, Yasui A, Nimura Y, et al. Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. *Am J Surg*, 2001, 182(5): 449-454.
- [12] Fujiwara Y, Suzuki H, Yasunaga M, et al. Brief screening tool for mild cognitive impairment in older Japanese: validation of the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment. *Geriatr Gerontol Int*, 2010, 10 (3): 225-232.
- [13] Ray K, Chatterjee A, Panjwani U, et al. Modafinil improves event related potentials P300 and contingent negative variation after 24 h sleep deprivation. *Life Sci*, 2012, 91(3-4): 94-99.
- [14] Ozdemir HH, Demiroren K, Demior CF, et al. Auditory P300 event-related potentials in children with Sydenham's chorea. *Arq Neuropsiquiatr*, 2014, 72(8): 603-608.
- [15] Papaliagkas VT, Kimiskidis VK, Tsolaki MN, et al. Cognitive event-related potentials: longitudinal changes in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122 (7): 1322-1326.
- [16] Papadopoulos G, Karanikolas M, Liarmakopoulou A, et al. Cerebral oximetry and cognitive dysfunction in elderly patients undergoing surgery for hip fractures: a prospective observational study. *Open Orthop J*, 2012, 6: 400-405.
- [17] Xu LL, Hu ZY, Shen JJ. A preliminary study of the effects of ulinastatin on early postoperative cognition function in patients undergoing abdominal surgery. *Neurosci Lett*, 2013, 29(541): 15-19.

(收稿日期:2018-03-20)