DOI:10.16016/j.1000-5404.202009131

右美托咪定可减少老年患者长时间开腹术后谵妄的发生率:一项随机对照研究

陈星同[1],秦志刚[1,2],陈 妍[1],全俊先[1],刘祥凤[1],许月明[2],鲁开智[1],顾健腾[1] 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院麻醉科[1],400020 重庆,958 医院麻醉科[2]

[**摘要**] **目的** 观察术中使用右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)对接受长时全麻肝胆胰开腹手术老年患者术后谵妄的影响。**方法** 按标准纳入手术时长超 4 h 的肝胆胰开腹手术老年患者 50 例,按随机数字表法将其分为对照组(按估算右美托咪定泵注速度进行生理盐水持续泵注,$n=25$)和试验组(麻醉诱导后,按 1 μg/kg 负荷剂量泵注右美托咪定 10 min,之后改为 0.5 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ 维持,$n=25$)。分别于麻醉诱导时(T_0)、手术结束时(T_1)、拔管后 5 min(T_2)、拔管后 30 min(T_3)记录患者的平均动脉压(mean arterial pressure,MAP)和心率(heart rate,HR),于 T_2 和 T_3 对患者进行疼痛视觉模拟评分(visual analogue score,VAS)和镇静躁动评分(riker sedation-agitation scale,RSAS),并记录入恢复室(postanesthesia care unit, PACU)后拔管时间、PACU 停留时间、术后恶心呕吐(postoperative nausea and vomiting, PONV)发生情况、苏醒期谵妄发生情况以及出 PACU 的 Aldrete 评分情况。于手术切皮前(T_a)和术后 1 h(T_b)采血 ILISA 检测 IL-6。术后第 1 天随访并完成简易智能精神状态(Mini-Mental State Examination,MMSE)评分,术后 1~3 d 完成意识错乱评估(confusion assessment method, CAM)进行术后持续性谵妄(postoperative delirium, POD)筛查,随后通过查阅电子病例系统及电话随访追踪患者神经功能情况。**结果** 试验组在 T_2 和 T_3 的 RSAS 评分低于对照组($P<0.05$);试验组在 T_3 的 VAS 评分低于对照组($P<0.05$)。与 T_a 相比,T_b 时两组患者 IL-6 均升高($P<0.05$);T_b 时试验组 IL-6 水平低于对照组($P<0.05$);对照组出现苏醒期谵妄的患者人数为试验组的 3 倍;对照组术后第 1 天出现认知功能障碍的人数是试验组的 2 倍;两组患者均未观察到存在术后持续性谵妄。**结论** 对于长时全麻肝胆胰开腹手术老年患者,术中使用右美托咪定可减少术后苏醒期谵妄的发生、改善术后神经功能;其潜在机制可能与右美托咪定的抗炎作用相关。

[**关键词**] 右美托咪定;老年患者;术后谵妄;IL-6;长时手术

[**中图法分类号**] R322.81;R329.28;R743.31 [**文献标志码**] A

Dexmedetomidine decreases postoperative delirium in the elderly undergoing long-term hepatopancreatobiliary surgery: a randomized controlled trail

CHEN Xingtong[1], QIN Zhigang[1,2], CHEN Yan[1], QUAN Junxian[1], LIU Xiangfeng[1], XU Yueming[2], LU Kaizhi[1], GU Jianteng[1] [1]Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038; [2]Department of Anesthesiology, No. 958 Hospital of PLA, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To determine the effect of dexmedetomidine (Dex) on the postoperative delirium (POD) in elderly patients undergoing long-term hepatopancreatobiliary surgery with general anesthesia. **Methods** A total of 50 elderly patients who underwent scheduled hepatopancreatobiliary surgery over 4 h were enrolled in this study, and randomly divided into a control group ($n=25$) and a Dex group ($n=25$). After induction of anesthesia, a loading dose of Dex at 1 μg/kg was infused for 10 min and then changed to

[**通信作者**] 顾健腾,E-mail:gjt1976@163.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

0.5 μg/(kg·h) for maintenance in the Dex group. The same volume of normal saline was infused in the control group. Mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) were recorded at the induction of anesthesia (T_0), the end of the operation (T_1), 5 min after extubation (T_2), and 30 min after extubation (T_3). Visual analogue score (VAS) and Riker sedation-agitation scale (RSAS) were performed on the patients at T_2 and T_3. Other data were collected as follows: the extubation time, postanesthesia care unit (PACU) stay time, incidence of emergence delirium, incidence of postoperative nausea and vomiting (PONV), and Aldrete score before leaving the PACU. Blood samples were collected for IL-6 measurements before surgery (T_a) and at 1 h after surgery (T_b). Mini-Mental state examination (MMSE) was completed on the first day after operation, and POD was assessed by the Confusion Assessment Method (CAM) on the first 3 d after operation. The neurological function of the patients was followed up by the electronic medical system and telephone. **Results** The RSAS scores in the Dex group were lower than those in the control group at T_2 and T_3($P<0.05$). The VAS score in the Dex group at T_3 was lower than that of the control group ($P<0.05$). Compared with T_a, the IL-6 level in both 2 groups were significantly higher at T_b($P<0.05$). At T_b, the level in the Dex group was lower than that in the control group ($P<0.05$). Compared with the Dex group, the number of patients with emergence delirium or with cognitive dysfunction on the first day after the operation was 3 times and twice, respectively, as in the control group. In both groups, there were no patients with postoperative delirium persists or reoccurrence after initial emergence from anesthesia. **Conclusion** The intraoperative use of Dex may reduce the emergence delirium after general anesthesia and improve the postoperative neurological function in elderly patients undergoing long-term hepatopancreatobiliary surgery. The mechanism may be associated with the anti-inflammatory effects of Dex.

[**Key words**] dexmedetomidine; aged; postoperative delirium; IL-6; long-term operation

Corresponding author: GU Jianteng, E-mail: gjt1976@163.com

术后谵妄(postoperative delirium, POD)为术后急性认知功能改变,表现为随时间波动的意识改变和注意力不集中。根据 POD 发生时间又可分为苏醒期谵妄和术后持续性谵妄。全身麻醉后苏醒期谵妄,是在 PACU 发生的一种常见并发症,严重时可导致气管导管意外自拔管,增加呼吸道管理难度[1]。POD 可能延长术后住院时间,增加医疗费用和术后死亡率[2]。

当前,中国社会已逐步老龄化。进行手术治疗的老年患者日益增多。高龄是 POD 的高危因素,老年患者常出现 POD[3-4]。肝胆手术因为操作复杂且手术步骤多,通常手术时长较长。且部分手术由于受到患者情况、解剖关系与仪器设备等限制,无法运用腔镜系统和机器人系统施行微创手术,只能选择传统开腹手术。有研究表明,老年患者、手术时长超过 4 h 和开腹操作均是 POD 的危险因素[5]。

右美托咪定,作为一种特异性肾上腺素 α_2 受体激动剂,是目前临床麻醉和 ICU 常用的辅助镇静药,发挥麻醉镇静、镇痛及抗交感作用,能模拟人体正常睡眠状态[6]。已有文献报道,右美托咪定能改善全麻患者苏醒质量,减少老年患者心脏手术 POD 的发生[7]。目前暂无关于右美托咪定对老年患者长时非心脏手术 POD 的研究。本研究拟探索术中使用右美托咪定对长时全麻肝胆胰开腹手术老年患者术后谵妄的影响及其潜在机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为单中心前瞻性随机对照研究。选取 2019 年 10 月至 2020 年 9 月肝胆外科计划行开腹手术治疗的老年患者为研究对象。纳入标准:年龄:60~75 岁;ASA 分级Ⅰ~Ⅲ级;预计手术时间超过 4 h;麻醉方式为全身麻醉;手术方式为非腔镜开放性手术;自愿加入本研究,有良好的依从性并愿意配合随访;术前无严重心、肺、肾疾病。排除标准:美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级≥Ⅳ级;嗜铬细胞瘤患者;精神状态不能合作者,患有精神性疾病、无自制力、不能明确表达者;正在参加其他临床试验者;存在严重心脏传导阻滞和(或)严重心室功能不全者,例如病窦综合征、Ⅱ度Ⅱ型及以上传导阻滞等;研究人员认为其他原因不适合临床试验者。根据纳入排除标准,共纳入患者 50 例,用随机数字表法将患者分别分入试验组和对照组($n=25$)。本研究的临床试验方案获我院伦理委员会批准[KY2019106],且通过临床试验注册中心注册(ChiCTR1900024162),所

有研究均获得患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 麻醉方案

术前 1 d 完成对患者的术前评估。手术当日患者入室后,实施 ASA 推荐的标准监护,建立动脉实时血压监测通路和静脉输液通道。三方核查后行静脉麻醉诱导并气管插管,静注咪达唑仑 2 mg(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字 H20067040),顺式阿曲库铵 0.15 mg/kg(上药东英药业有限公司,国药准字 H201232),舒芬太尼 0.5 μg/kg(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字 H20054171),依托咪酯 0.3 mg/kg(江苏恩华药业股份有限公司,国药准字 H20020511)。根据理想体质量(ideal body weight, IBW)设置潮气量 6~8 mL/kg,PEEP 5 cm H_2O,吸入氧浓度为 50%($FiO_2$50%),总流量 1 L/min。麻醉诱导后,根据患者入组情况,试验组泵注右美托咪定(江苏恩华药业股份有限公司,国药准字 H20110085)1 μg /kg 的负荷剂量 10 min 后,改为 0.5 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ 进行持续泵注至手术麻醉结束。对照组按试验组相应泵注速度进行生理盐水持续泵注至手术麻醉结束。采用七氟烷(丸石制药株式会社,进口药品注册证号 H20090714)、丙泊酚(Corden Pharma S.P.A, 进口药品注册证号 H20100646)和瑞芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字 H20030197)行静吸复合麻醉维持,将麻醉深度 BIS 值维持在 40~60 之间,每隔 1 h 追加顺阿曲库铵 0.15 mg/kg。缝合皮下时追加舒芬太尼 10 μg,缝皮结束后停药,终止麻醉维持。术中采用限制性延迟补液策略[8],根据血气数据结果,结合围术期输血指南进行输血治疗和液体冲击治疗。术中将血压维持在基础值的±20%区间,HR 维持在 50~100 次/min。

手术结束后送恢复室(postanesthesia care unit, PACU),由 PACU 的麻醉医生进行术后拔管及苏醒管理,参与苏醒管理的麻醉医生和护士对右美托咪定术中使用情况不知情。PACU 麻醉医生结合自身经验,并根据 VAS 评分、RSAS 评分以及患者意愿进行疼痛管理以及其他管理。

术后第 1 天由研究者完成术后随访及 MMSE 评分,术后 1~3 d 完成 CAM 评估进行 POD 筛查,并通过电话和电子病例系统随访患者神经功能情况。遇有可疑谵妄病例,则请神经内科会诊进一步明确诊断并协同处置。

1.3 观察指标

分别于麻醉诱导时(T_0)、手术结束时(T_1)、拔管后 5 min(T_2)、拔管后 30 min(T_3)记录 HR 和 MAP;采集手术切皮前(T_a)和术后 1 h(T_b)的血液标本送检炎性细胞因子 IL-6;记录患者 T_2 和 T_3 的 VAS 评分和 RSAS 评分;记录入 PACU 后拔管时间,PACU 停留时间,PONV 和苏醒期谵妄发生情况。VAS 评分从 0~10 分(0 =无疼痛,10 =可想象的最严重疼痛)。RSAS 评分为:1 分=不能唤醒。对恶性刺激的响应最小或无响应;2 分=非常镇静。对刺激有反应但不能服从指令;3 分=镇静。难以唤醒,但能服从简单指令;4 分=安静合作。服从指令;5 分=躁动。试图坐起但经言语提示劝阻可安静;6 分=非常躁动。无法平静,需要约束,咬气管内导管;7 分=危险躁动。试图拔除气管导管,攻击医护人员,翻越床栏。患者送入 PACU 开始直至送出 PACU 期间,根据 CAM 评估诊断苏醒期谵妄。CAM 评估包括:①意识状态急性改变或波动;②注意力障碍;③意识水平改变;④思维混乱。总体评估符合①+②合并③或④即诊断为 POD。术后第 1 天由研究者对患者进行术后随访,完成 MMSE 评分。术后 1~3 d 持续随访患者神经精神状况完成 CAM 评估。

炎性细胞因子 IL-6 使用试剂盒经 ELISA 测定,试剂盒由江苏晶美生物科技有限公司提供。所有操作流程均严格按照检测仪器以及检测试剂盒说明书进行。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析。计数资料用率的形式表示行 χ^2 检验进行统计;计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布的计量资料用单因素方差分析进行统计,组间比较和组内不同时相点比较采用重复测量方差分析进行统计。设定检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 两组患者基本情况

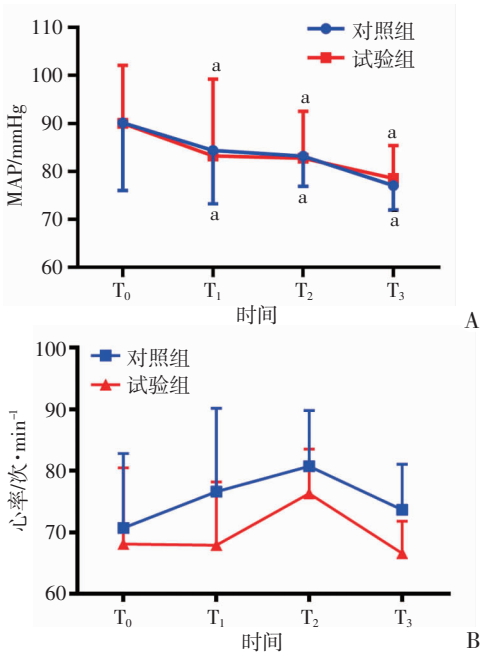
两组患者在年龄、性别、身高、体质量、ASA 分级、手术时间、麻醉时间上的差异没有统计学意义($P>0.05$,表 1)。

表 1 两组患者基本情况($n=25$,$\bar{x}\pm s$,例)

组别	年龄/岁	男/女	身高/cm	体质量/kg	ASA 分级(Ⅱ/Ⅲ)	手术时间/min	麻醉时间/min
对照组	66.04±3.78	13/12	157.92±8.68	54.92±7.96	24/1	389.56±133.89	411.10±124.74
试验组	66.92±4.02	12/13	157.92±9.91	56.62±9.88	25/0	399.16±80.38	407.88±79.81

2.2　两组患者各时间点血流动力学指标变化

与 T_0 时相比,两组患者的 MAP 在 T_1、T_2 和 T_3 均降低($P<0.05$),而两组组间比较差异无统计学意义。相比于对照组,试验组 HR 偏离基础值相对较小。见图 1。



A:两组患者各时间点平均动脉压(MAP)变化;B:两组患者各时间点心率(HR)变化;T_0:麻醉诱导时;T_1 手术结束时;T_2 拔管后 5 min;T_3 拔管后 30 min;a:$P<0.05$,与 T_0 比较

图 1　两组患者各时间点血流动力学指标变化　($n=25,\bar{x}\pm s$)

2.3　两组患者苏醒期情况

与对照组比较,试验组在 T_2 和 T_3 的 RSAS 评分较低;试验组在 T_2 和 T_3 时的 VAS 评分也较低,其中 T_3 的 VAS 评分差异有统计学意义($P<0.05$,表 2)。

表 2　两组患者拔管后 VAS 评分和 RSAS 评分情况
($n=25,\bar{x}\pm s$)

组别	VAS 评分		RSAS 评分	
	T_2	T_3	T_2	T_3
对照组	3.64±1.22	2.24±0.60	4.12±0.78	4.04±0.20
试验组	3.52±1.26	1.88±0.67[a]	3.56±0.77[a]	3.88±0.33[a]

T_2:拔管后 5 min,T_3:拔管后 30 min;a:$P<0.05$,与对照组比较

对照组出现苏醒期谵妄的患者人数为试验组的 3 倍;与对照组相比,试验组患者入 PACU 后拔管时间与 PACU 停留时间均较长;对照组术后镇痛比例为 64%高于试验组 48%。两组患者在 PONV 发生率和出恢复室 Aldrete 评分上的差异无统计学意义($P>0.05$,表 3)。

2.4　两组患者炎症因子 IL-6 的变化情况

两组患者 T_b 的 IL-6 水平均显著高于 T_a[(7.04±3.87)pg/mL *vs.* (10.73±17.64) pg/mL, $P<0.05$];T_b 时,试验组 IL-6(418.77±189.46) pg/mL 低于对照组 IL-6(613.51±359.84) pg/mL($P<0.05$)。

2.5　两组患者术后神经功能情况

对照组术后第 1 天的 MMSE 评分为(27.04±1.14)分,试验组为(27.40±0.87)分;其中 MMSE 评分低于 27 分,被认为存在认知功能障碍的患者人数对照组为试验组的 2 倍。两组患者均不存在术后持续性谵妄。见表 4。

表 4　两组患者术后第 1 天 MMSE 评分及认知功能情况
($n=25$)

组别	术后第 1 天 MMSE 评分/$\bar{x}\pm s$,分	存在认知功能障碍/例	术后持续性谵妄/例
对照组	27.04±1.14	8	0
试验组	27.40±0.87	4	0

3　讨论

本研究结果显示:在时长超过 4 h 的全麻肝胆胰开腹手术老年患者中,气管导管拔除后 5 min 和 30 min,术中使用右美托咪定患者的 RSAS 评分和 VAS 评分低于术中未使用右美托咪定者;试验组术后苏醒期谵妄的发生率明显低于对照组,出现苏醒期谵妄的患者人数仅为对照组的 1/3。尽管苏醒期谵妄的发生机制尚不清楚且是多因素的,但相关研究表明,术后疼痛、低氧和使用阿片类药物可能会促进苏醒期谵妄的发生。右美托咪定与其他麻醉镇静镇痛药物有协同作用,能减少阿片类药物的使用,且其发挥镇静作用时能模拟人体正常睡眠状态,不产生呼吸抑制的情况[9]。因此使用右美托咪定能减少麻醉苏醒期谵妄的发生,提供更好的苏醒管理。

表 3　两组患者苏醒期情况($n=25,\bar{x}\pm s$,例)

组别	拔管时间/min	停留时间/min	术后镇痛(有/无)	苏醒期谵妄(有/无)	PONV(有/无)	Aldrete 评分/分
对照组	37.16±32.62	91.88±71.90	16/9	9/16	1/24	9.88±0.33
试验组	51.88±38.50	123.32±55.15	12/13	3/22	2/23	9.88±0.33

近年来,随着对术后急性和持续性中枢神经功能障碍的认识不断深入,手术和麻醉引起的神经炎症反应逐渐被人们所认识,神经炎症反应作为导致术后急性和持续性中枢神经功能障碍的病理生理学基础,使得将 POD、术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)整合为围术期神经功能障碍(perioperative neurocognitive disorders, PND)成为可能。手术造成的组织损伤会引起内皮细胞和吞噬细胞释放细胞因子 IL-1 和 TNF-α,从而引发下游炎症活动的级联反应。增高的炎症因子又会增加脑细胞通透性,进而增加血脑屏障通透性。现在认为,血脑屏障中的内皮细胞的活化和功能失调是对周围炎症刺激的响应,是神经炎症发展的初始事件,且手术和麻醉引起的神经系统炎症作用于神经突触,会影响突触连接的功能,进而导致神经功能障碍[10]。IL-6 的水平与组织创伤的程度呈正相关,且 IL-1 和 TNF-α 的水平升高也会诱导 IL-6 的产生[11]。在本研究中,患者经历长时的肝胆胰开腹手术,手术创伤大,相比于术前,术后 IL-6 水平显著提升。虽然本研究仅检测了 IL-6 水平,但根据前述炎症因子的级联反应关系可以推测,经历长时肝胆胰开腹手术的老年患者体内各类炎症因子均处于高水平。此外年龄相关性药物效应动力学和代谢动力学改变,更是会加强和延长麻醉药物及辅助药物的中枢神经系统效应。对老年小鼠的研究表明,异氟烷麻醉会导致小胶质细胞激活和中枢神经系统炎症,进而导致神经功能障碍[12]。本研究中,苏醒期谵妄患者人数对照组为试验组的 3 倍,而术后第 1 天 MMSE 评分低于 27 分,被认为存在认知功能障碍的患者人数,对照组为试验组的 2 倍,术后第 1 天认知功能障碍的发生率为 16%~32%,以上结果均表明老年患者经历长时手术麻醉后存在一定的神经功能障碍。

右美托咪定作为选择性激动剂,其主要作用靶点位于人体脑干的蓝斑核,而蓝斑核又在受伤害时的神经递质调控中起重要作用,尽管右美托咪定神经保护作用的具体分子机制还不完全清楚,但已在动物模型中表现出神经保护作用。已有文献报道,右美托咪定可以通过 NF-κB 途径抑制炎症因子[13];可以通过促进 PI3K/AKT 通路和抑制 HIF-α/PKM2 轴,进而保护海马神经元 HT22 细胞使其免受麻醉药物诱导的凋亡[14];也可以通过 α_7 胆碱受体增强胆碱能通路抗炎特性起到抗炎作用[15]。在本研究中,试验组术后 1 h 的 IL-6 水平显著低于对照组,存在苏醒期谵妄的患者人数仅为对照组的 1/3,且术后第 1 天存在认知功能障碍的患者人数仅为对照组的 1/2,这些结果提示我们,右美托咪定可以通过抑制炎症反应减轻神经功能障碍。此外,比较本研究中两组患者在麻醉诱导时(T_0)、手术结束时(T_1)、拔管后 5 min(T_2)、拔管后 30 min(T_3)4 个时间点的心率发现,试验组患者心率变化更小。右美托咪定激活副交感神经可以减慢心率,同时由于激活副交感神经系统而具有的抗炎潜能[16],可能与其发挥神经功能保护作用密切相关。

本研究还存在一定局限性:①样本量偏小,以 IL-6 为主要结局指标得出了阳性结果,但其他部分结果只显示出了趋势上的差异;②研究仅着眼于研究术后短期的神经功能情况,没有对术后长期的影响进行追踪评估,缺乏术后 1 周到半年的追踪随访;③本研究未检测与术后谵妄和术后认知功能障碍相关的具有特异性的生化标志物如 C 反应蛋白(CRP)、S100 等。

综上,术中使用右美托咪定可以减少长时开腹肝胆胰手术老年患者术后苏醒期谵妄的发生,改善术后神经功能,其神经功能保护机制可能与其降低围术期系统性炎症反应尤其是神经系统的炎症反应有关。

参考文献:

[1] MUNK L, ANDERSEN G, MØLLER A M. Post-anaesthetic emergence delirium in adults: incidence, predictors and consequences[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2016, 60(8): 1059-1066. DOI: 10.1111/aas.12717.

[2] ELY E W. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit[J]. JAMA, 2004, 291(14): 1753. DOI: 10.1001/jama.291.14.1753.

[3] DUAN X, COBURN M, ROSSAINT R, *et al*. Efficacy of perioperative dexmedetomidine on postoperative delirium: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomised controlled trials[J]. Br J Anaesth, 2018, 121(2): 384-397. DOI: 10.1016/j.bja.2018.04.046.

[4] DEINER S, LUO X, LIN H M, *et al*. Intraoperative infusion of dexmedetomidine for prevention of postoperative delirium and cognitive dysfunction in elderly patients undergoing major elective noncardiac surgery: a randomized clinical trial[J]. JAMA Surg, 2017, 152(8): e171505. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.1505.

[5] JANSSEN T L, STEYERBERG E W, FAES M C, *et al*. Risk factors for postoperative delirium after elective major abdominal surgery in elderly patients: a cohort study[J]. Int J Surg, 2019, 71: 29-35. DOI: 10.1016/j.ijsu.2019.09.011.

[6] EBERT T J, HALL J E, BARNEY J A, *et al*. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in hu-

mans[J]. Anesthesiology, 2000, 93(2): 382-394. DOI: 10.1097/00000542-200008000-00016.

[7] AOUAD M T, ZEENI C, AL NAWWAR R, *et al*. Dexmedetomidine for improved quality of emergence from general anesthesia: a dose-finding study[J]. Anesth Analg, 2019, 129(6): 1504-1511. DOI: 10.1213/ane.0000000000002763.

[8] WUETHRICH P Y, BURKHARD F C, THALMANN G N, *et al*. Restrictive deferred hydration combined with preemptive norepinephrine infusion during radical cystectomy reduces postoperative complications and hospitalization time: a randomized clinical trial[J]. Anesthesiology, 2014, 120(2): 365-377. DOI: 10.1097/aln.0b013e3182a44440.

[9] RAMSAY M A E, LUTERMAN D L. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent[J]. Anesthesiology, 2004, 101(3): 787-790. DOI: 10.1097/00000542-200409000-00028.

[10] SAXENA S, MAZE M. Impact on the brain of the inflammatory response to surgery[J]. Presse Med, 2018, 47(4 pt 2): e73-e81. DOI: 10.1016/j.lpm.2018.03.011.

[11] MANNICK J A, RODRICK M L, LEDERER J A. The immunologic response to injury[J]. J Am Coll Surg, 2001, 193(3): 237-244. DOI: 10.1016/s1072-7515(01)01011-0.

[12] WANGW, WANG Y, WU H B, *et al*. Postoperative cognitive dysfunction: current developments in mechanism and prevention[J]. Med Sci Monit, 2014, 20: 1908-1912. DOI: 10.12659/MSM.892485.

[13] WANG L, LIU H, ZHANG L, *et al*. Neuroprotection of dexmedetomidine against cerebral ischemia-reperfusion injury in rats: involved in inhibition of NF-κB and inflammation response[J]. Biomol Ther (Seoul), 2017, 25(4): 383-389. DOI: 10.4062/biomolther.2015.180.

[14] BAO F, KANG X, XIE Q, *et al*. HIF-α/PKM2 and PI3K-AKT pathways involved in the protection by dexmedetomidine against isoflurane or bupivacaine-induced apoptosis in hippocampal neuronal HT22 cells[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(1): 63-70. DOI: 10.3892/etm.2018.6956.

[15] XU K L, LIU X Q, YAO Y L, *et al*. Effect of dexmedetomidine on rats with convulsive status epilepticus and association with activation of cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 495(1): 421-426. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.124.

[16] MA J, CHEN Q, LI J, *et al*. Dexmedetomidine-mediated prevention of renal ischemia-reperfusion injury depends in part on cholinergic anti-inflammatory mechanisms[J]. Anesth Analg, 2020, 130(4): 1054-1062. DOI: 10.1213/ane.0000000000003820.

(收稿:2020-09-16;修回:2020-11-03)

(编辑 王 红)