

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.10.007
网络首发 https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1097.R.20230525.0848.002.html(2023-05-26)

右美托咪定联合乌司他丁对腹腔镜手术老年患者术后认知功能障碍的影响*

袁 莉¹,李国利¹,滕志恒²,滕金亮^{1△}
(1.河北北方学院附属第一医院麻醉科,河北张家口 075000;
2.河北北方学院第一临床学院,河北张家口 075000)

〔摘要〕 **目的** 探讨右美托咪定联合乌司他丁对老年腹腔镜手术患者术后认知功能障碍、神经细胞损伤标记物及炎症因子的影响。**方法** 选择河北北方学院附属第一医院 2019 年 10 月至 2020 年 12 月 160 例行腹腔镜下结直肠癌手术老年患者,采用随机数字表法分为 4 组:右美托咪定组(D 组)、乌司他丁组(U 组)、右美托咪定联合乌司他丁组(DU 组)和对照组(N 组),各 40 例。于麻醉诱导前 15 min,D 组泵注右美托咪定 0.5 μg/kg,后以 0.3 μg·kg⁻¹·h⁻¹ 泵注至手术结束前 30 min;U 组泵注乌司他丁 2 kU/kg,后以 1 kU·kg⁻¹·h⁻¹ 泵注至手术结束前 30 min;DU 组按照 D 组和 U 组给药方式同时给予右美托咪定和乌司他丁;N 组泵注等量 0.9%氯化钠注射液。记录 4 组患者术中手术时间、输液量、出血量、尿量、术后苏醒时间;分别于术前(T₁)、术毕(T₂)、术后 1 d(T₃)、术后 3 d(T₄)采集颈内静脉血用 ELISA 检测血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)和 S100β 蛋白水平;记录简易精神状态量表(MMSE)评分的变化。**结果** 4 组患者麻醉时间、手术时间、输液量、出血量、尿量、术后苏醒时间比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。与 N 组比较,其他 3 组患者血清 TNF-α、IL-1β、NSE 和 S100β 水平在 T₂~T₄ 均明显降低(P<0.012 5),且 DU 组明显低于 D 组和 U 组(P<0.012 5),但 D 组和 U 组间无明显差异(P>0.05)。术后 1 d,DU 组 MMSE 评分较 N 组明显升高(P<0.012 5);术后 3 d,各试验组(D 组、U 组、DU 组)均明显高于 N 组(P<0.012 5),且各试验组间无明显差异(P>0.05)。**结论** 与单用右美托咪定和乌司他丁相比,二者联合可更有效地预防老年腹腔镜手术患者 POCD 的发生,可能与其明显降低患者神经细胞损伤标记物、血清炎症因子水平有关。

〔关键词〕 腹腔镜手术;认知功能障碍;术后认知并发症;右美托咪定;乌司他丁;老年人
〔中图分类号〕 R614.2 **〔文献标识码〕** A **〔文章编号〕** 1671-8348(2023)10-1474-05

Effect of dexmedetomidine combined with ulinastatin on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing laparoscopic surgery*

YUAN Li¹,LI Guoli¹,TENG Zhiheng²,TENG Jinliang^{1△}
(1. Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 2. The First Clinical College of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China)

〔Abstract〕 **Objective** To investigate the effects of dexmedetomidine combined with ulinastatin on postoperative cognitive dysfunction, markers of nerve cell injury and inflammatory factors in elderly patients undergoing laparoscopic surgery. **Methods** A total of 160 elderly patients undergoing laparoscopic colorectal cancer surgery were randomly divided into four groups: the dexmedetomidine group (group D), the ulinastatin group (group U), the dexmedetomidine combined with ulinastatin group (group DU) and the control group (group N), with 40 cases in each group. 15 min before anesthesia induction, group D was given dexmedetomidine 0.5 μg/kg, then 0.3 μg·kg⁻¹·h⁻¹ until 30 min before the end of operation; group U was given ulinastatin 2 kU/kg, and then 1 kU·kg⁻¹·h⁻¹ until 30 min before the end of operation; group DU was given dexmedetomidine and ulinastatin at the same time according to the way of group D and group U; group N was given the same amount of 0.9% sodium chloride injection. The operation time, infusion volume, blood loss, urine volume and postoperative recovery time of the four groups were recorded. The internal jugular vein blood was

* **基金项目:**2019 年河北省科技厅重点项目(19277778D);2022 年河北省张家口市重点研发计划项目(2311041D,2221146D)。 **作者简介:**袁莉(1990—),主治医师,硕士,主要从事临床麻醉研究。 △ **通信作者,**E-mail:tengjinliang@126.com。

collected before operation (T_1), after operation (T_2), 1 day after operation (T_3) and 3 days after operation (T_4), and serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), neuron specific enolase (NSE) and S100 β protein (S100 β) were detected by ELISA. The changes of mini-mental state examination (MMSE) score were recorded. **Results** There was no significant difference in anesthesia time, operation time, infusion volume, blood loss, urine volume and postoperative recovery time among the four groups ($P > 0.05$). Compared with group N, the serum concentrations of TNF- α , IL-1 β , NSE and S100 β in the other three groups were significantly lower at $T_2 - T_4$ ($P < 0.0125$), and the levels in group DU were significantly lower than those in group D and group U ($P < 0.0125$), but there was no significant difference between group D and group U ($P > 0.05$). The MMSE score of group DU was significantly higher than that of group N on the 1st day after operation ($P < 0.0125$); the MMSE score of the experimental groups (group D, U, DU) was significantly higher than that of group N on the 3rd day after operation ($P < 0.0125$), and there was no significant difference among the experimental groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with using dexmedetomidine and ulinastatin alone, dexmedetomidine combined with ulinastatin can more effectively prevent POCD in elderly patients undergoing laparoscopic surgery, which may be related to the significantly reduced levels of nerve cell injury markers and serum inflammatory factors.

[Key words] laparoscopic operation; cognitive dysfunction; postoperative cognitive complications; dexmedetomidine; ulinastatin; aged

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是指患者在手术和麻醉后认知功能减退,通常在几个月后消失,也可持续 1 年或更长时间^[1]。POCD 与患者术后日常活动减少、整体生活质量下降和死亡率升高相关^[2-4]。在既往研究中 POCD 发病率因其定义的不同而有很大差异,老年患者(65 岁及以上)术后 1 周和 3 个月的发病率分别为 4.1%~41.0%和 6.8%~19.6%^[5]。POCD 发生机制尚不清楚,缺乏确切有效的防治措施。目前,较为公认的高危因素有高龄、严重的外科创伤。既往研究表明,手术创伤、术后疼痛及机体应激引起全身炎症反应综合征及不同类型细胞因子释放,在患者的 POCD 发生中起到至关重要的作用^[6]。随着微创技术的进步,腹腔镜下结直肠癌手术已成为临床中较为常见的手术。研究发现,腔镜手术患者术中气腹后,会导致脑组织代谢发生不同程度的障碍,术中大脑氧合情况的变化,加上气腹造成不同程度的神经损伤,使血浆蛋白水平升高,可能诱发 POCD^[7]。右美托咪定是高选择性的 α_2 受体激动剂,既有镇静、镇痛、抗焦虑及器官保护作用,还可减少麻醉药物用量,维持血流动力学稳定,临床应用十分广泛^[8]。乌司他丁为广谱蛋白酶抑制剂,可降低与脑损伤相关的炎症因子及蛋白释放,减轻脑损伤^[9],但临床上两种药物联合使用进行脑保护的报道并不多见。故本研究探讨右美托咪定联合乌司他丁对老年腹腔镜手术患者 POCD 及神经细胞损伤标记物、炎症因子的影响,为预防老年患者 POCD 的发生提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取河北北方学院附属第一医院 2019 年 10 月至 2020 年 12 月行腹腔镜下结直肠癌根治术患者 160 例。纳入标准:(1)年龄 65~85 岁;(2)体重指数

(BMI)18~23 kg/m²;(3)美国麻醉医师协会(ASA)分级 II~III 级。排除标准:(1)有中枢神经系统疾病,长期服用抗抑郁、抗焦虑等药物者;(2)有严重心血管、呼吸系统疾病史及肝、肾功能严重损害者;(3)有严重视听觉功能障碍者;(4)有神经或精神系统疾病史或老年痴呆及药物依赖者;(5)受教育年限 ≤ 7 年者;(6)术前简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)评分 < 23 分者;(7)对本研究所用药物存在过敏反应者。剔除标准:(1)术中血压降低超过基础值 10%且持续时间超过 10 min 者;(2)术中出血量大于基础血容量 20%者;(3)由于各种原因拒绝继续配合试验者;(4)术后出现明显苏醒延迟或无法在手术室内完成拔管而需要带气管导管送至重症监护室(ICU)者。采取随机数字表法将入选患者分为右美托咪定组(D 组)、乌司他丁组(U 组)、右美托咪定联合乌司他丁组(DU 组)和对照组(N 组),每组 40 例。本研究已通过河北北方学院附属第一医院伦理委员会批准(批准文号:W2019152),患者均签署麻醉知情同意书。

1.2 方法

术前患者常规禁食禁水 8 h。入手术室后开放上肢静脉,连接心电监护、血氧饱和度、脑电双频指数(BIS)。在超声引导下行桡动脉和颈内静脉穿刺置管术,连接测压套件监测血压和中心静脉压。于麻醉诱导前 15 min, D 组泵注右美托咪定 0.5 $\mu\text{g/kg}$, 后以 0.3 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 泵注至手术结束前 30 min; U 组泵注乌司他 2 kU/kg, 后以 1 kU $\cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 泵注至手术结束前 30 min; DU 组按照 D 组和 U 组给药方式同时给予右美托咪定和乌司他丁; N 组泵注等量 0.9%氯化钠注射液。

麻醉诱导:咪达唑仑 0.05 mg/kg, 依托咪酯 0.15 mg/kg, 枸橼酸舒芬太尼 0.4 $\mu\text{g/kg}$, 托烷司琼 4 mg

静脉注射,患者入睡后静脉注射顺式苯磺酸阿曲库铵 0.2 mg/kg,肌松后可视喉镜下气管插管,麻醉机械通气,设定呼吸参数潮气量 6~8 mL/kg,呼吸频率 12 次/min,吸入氧浓度 80%,吸呼比 1:2,呼气末二氧化碳分压(PETCO₂)维持在 35~45 mmHg。

麻醉维持:靶控输注丙泊酚 3~5 μg/mL、瑞芬太尼 2~4 ng/mL、苯磺酸顺阿曲库铵 0.2~0.3 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 维持麻醉,调节麻醉深度使 BIS 维持在 45~55,麻醉期间酌情给予液体治疗或使用血管活性药物维持心率(HR)、平均动脉压(MAP)变化在基础值的 30%以内。手术结束前 30 min 停止苯磺酸顺阿曲库铵输注,给予舒芬太尼 5~10 μg,氟比洛芬脂 50 mg 进行超前镇痛,手术结束前 5 min 停止泵注丙泊酚及瑞芬太尼,腹腔内创口表面及腹壁切口给予 0.33%罗哌卡因局部浸润麻醉。所有患者术毕连接静脉自控镇痛泵(PCIA),药物配方为芬太尼 1.0 mg,地佐辛 10 mg,托烷司琼 4 mg,加 0.9%氯化钠溶液稀释至 100 mL,背景剂量 2 mL/h,锁定时间 15 min。待患者恢复达到常规拔管指征后拔出气管导管,送麻醉恢复室(PACU)给予面罩吸氧,按照 PACU 出室标准评估患者,达标后送回病房。

1.3 观察指标

记录 4 组患者术中手术时间、输血量、出血量、尿量、术后苏醒时间;分别于术前(T₁)、术毕(T₂)、术后 1 d(T₃)、术后 3 d(T₄)采集患者颈内静脉血 5 mL,用 ELISA 检测血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)和 S100β 蛋白水平,严格按照试剂盒说明书进行操作;分别记录术前 1 d 及术后 1、3 d 患者 MMSE 评分。

1.4 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件进行统计分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析;组内重复测量的计量资料比较采用多因素重复测量方差分析;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组患者术前一般情况比较

4 组患者的年龄、身高、体重、ASA、文化程度比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 4 组患者术中情况比较

表 2 4 组患者术中情况比较($n=40, \bar{x} \pm s$)

组别	手术时间(min)	输血量(mL)	出血量(mL)	尿量(mL)	苏醒时间(min)
D 组	255±58	1 850±325	166±22	460±112	11.25±4.03
U 组	253±60	1 815±316	163±23	472±126	10.85±3.65
DU 组	257±57	1 790±295	165±21	459±105	10.55±3.25
N 组	254±59	1 905±350	162±24	480±130	11.63±4.14
<i>F</i>	0.047	0.373	0.193	0.962	0.391
<i>P</i>	0.954	0.690	0.825	0.385	0.677

4 组患者术中手术时间、输血量、出血量、尿量、术后苏醒时间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 4 组患者各时间点血清 TNF-α、IL-1β 水平比较

T₁ 时各组患者血清 TNF-α、IL-1β 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);T₂~T₄ 时,DU 组患者血清 TNF-α、IL-1β 水平较其他 3 组明显降低($P < 0.012 5$),且 DU 组<U 组<D 组<N 组,但 U 组与 D 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。单因素重复测量方差分析结果显示:4 组患者血清 TNF-α、IL-1β 水平均随时间呈现先上升后下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 1 4 组患者术前一般情况($n=40$)

项目	D 组	U 组	DU 组	N 组
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	68.6±4.5	69.2±5.1	67.7±4.7	70.0±4.3
身高($\bar{x} \pm s$,cm)	164.3±4.1	166.8±4.5	165.1±5.2	163.5±4.3
体重($\bar{x} \pm s$,kg)	58.8±7.8	59.1±8.2	60.3±8.6	61.6±9.0
ASA[n(%)]				
Ⅱ	22(55.0)	20(50.0)	16(40.0)	18(45.0)
Ⅲ	18(45.0)	20(50.0)	24(60.0)	22(55.0)
文化程度[n(%)]				
小学	23(57.5)	20(50.0)	24(60.0)	22(55.0)
中学	12(30.0)	14(35.0)	10(25.0)	11(27.5)
大学及以上	5(12.5)	6(15.0)	6(15.0)	7(17.5)

2.4 4 组患者各时间点血清 NSE、S100β 水平比较

T₁ 时各组患者血清 NSE、S100β 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);T₂~T₄ 时,DU 组、U 组、D 组均较 N 组明显降低($P < 0.012 5$),其中 DU 组最低,U 组与 D 组无明显差异($P > 0.05$)。单因素重复测量方差分析结果显示:4 组患者血清 NSE、S100β 水平均随时间呈现先上升后下降,差异有统计学意义($P < 0.012 5$),见表 4。

2.5 4 组各时间点患者 MMSE 评分比较

各组患者术后 1、3 d 的 MMSE 评分均较术前 1 d 明显降低($P < 0.05$);术后 1 d DU 组患者 MMSE 评分明显高于 N 组($P < 0.012 5$);术后 3 d DU 组、U 组、D 组均明显高于 N 组($P < 0.012 5$),且 DU 组、U 组、D 组 3 组间无明显差异($P > 0.05$),见表 5。

表 3 4 组患者各时间点血清 TNF-α、IL-1β 水平比较 (n=40, $\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	TNF-α				IL-1β			
	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
D 组	9.52±3.41	25.93±5.96 ^a	41.50±9.35 ^a	34.40±10.12 ^a	4.42±1.07	36.25±8.50 ^a	56.88±9.65 ^a	41.86±11.69 ^a
U 组	8.25±3.31	24.78±5.70 ^a	38.93±9.80 ^a	30.58±6.32 ^a	4.50±1.12	34.35±6.89 ^a	54.65±7.45 ^a	38.86±7.25 ^a
DU 组	8.26±2.85	15.76±5.12 ^{abc}	25.72±7.30 ^{abc}	22.16±5.40 ^{abc}	4.32±0.99	22.95±6.68 ^{abc}	29.28±7.25 ^{abc}	26.28±4.32 ^{abc}
N 组	9.55±2.92	32.15±9.78	59.05±18.85	45.90±14.52	4.75±1.28	56.66±9.97	72.54±5.73	62.55±8.40
F	2.233	38.524	50.770	40.611	3.320	122.565	218.694	131.155
P	0.087	<0.001	<0.001	<0.001	0.021	<0.001	<0.001	<0.001

^a: P<0.012 5, 与 N 组比较; ^b: P<0.012 5, 与 D 组比较; ^c: P<0.012 5, 与 U 组比较。

表 4 4 组患者各时间点血清 NSE、S100β 水平比较 (n=40, $\bar{x} \pm s$)

组别	NSE(μg /L)				S100β(ng /mL)			
	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
D 组	13.55±0.78	16.33±1.56 ^a	15.68±1.36 ^a	15.49±1.16 ^a	0.61±0.04	1.16±0.05 ^a	1.28±0.13 ^a	1.07±0.05 ^a
U 组	13.73±0.71	16.02±1.41 ^a	15.72±1.21 ^a	15.60±1.21 ^a	0.59±0.05	1.16±0.06 ^a	1.28±0.13 ^a	1.10±0.05 ^a
DU 组	13.58±0.94	15.34±0.94 ^{abc}	14.28±0.82 ^{abc}	13.38±0.79 ^{abc}	0.60±0.05	0.22±0.01 ^{abc}	0.18±0.02 ^{abc}	0.10±0.00 ^{abc}
N 组	13.81±0.85	18.75±1.26	17.76±1.38	18.85±1.05	0.60±0.04	1.62±0.22	1.45±0.18	1.33±0.25
F	0.899	51.394	55.394	179.464	0.809	9.118	6.797	7.656
P	0.443	<0.001	<0.001	<0.001	0.491	<0.001	<0.001	<0.001

^a: P<0.012 5, 与 N 组比较; ^b: P<0.012 5, 与 D 组比较; ^c: P<0.012 5, 与 U 组比较。

表 5 4 组患者 MMSE 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, n=40)

组别	术前 1 d	术后 1 d	术后 3 d
D 组	28.68±1.45	25.85±2.33 ^a	27.54±1.83 ^{ab}
U 组	28.82±1.16	25.79±2.47 ^a	27.35±1.38 ^{ab}
DU 组	28.52±1.75	26.73±2.46 ^{ab}	27.26±1.76 ^{ab}
N 组	29.03±1.38	25.24±2.52 ^a	26.20±2.08 ^a
F	0.886	2.584	4.626
P	0.450	0.055	0.004

^a: P<0.05, 与同组术前 1 d 比较; ^b: P<0.012 5, 与 N 组比较。

3 讨 论

POCD 是老年人术后常见的并发症,临床上常表现为认知、意志的改变和记忆力受损,属于可逆且具有波动性的急性精神紊乱^[10],是临床工作中的难点,也是临床研究的热点问题。目前对其发生机制尚不明确,大部分研究显示与患者自身年龄、疾病史、手术创伤及麻醉刺激引起的炎症反应有关^[11]。因此,本研究严格按照纳入标准和排除标准筛选病例,以排除对试验结果的干扰。

随着微创技术的发展,腹腔镜下结直肠癌手术已成为临床常见手术。手术创伤、麻醉刺激可导致机体强烈的炎症反应,促使机体血清 TNF-α、IL-1β、NSE 和 S100β 水平升高,且升高程度和 POCD 的发生相关,同时腹腔镜手术中二氧化碳气腹对脑组织代谢产生不同程度的影响,造成神经损伤,可能出现 POCD^[12]。有研究显示,右美托咪定是一种高选择性的 α₂ 肾上腺能受体激动剂,可减轻炎症反应、调节免疫系统、抗交感等,起到脏器保护作用^[13-14]。此外,右

美托咪定还可以改善患者脑缺血区域的血流灌注,调节神经细胞凋亡,减少一氧化氮(NO)生成,增加生长因子的表达,起到神经保护作用,从而降低 POCD 的发生率^[15]。乌司他丁是一种单链多肽糖蛋白,为丝氨酸蛋白酶抑制剂,可稳定溶酶体膜,清除氧自由基,抑制神经细胞凋亡,能够减少与脑损伤相关的炎症因子过度释放和表达,起到脑保护作用^[16-17]。

NSE 和 S100β 是目前公认的评价脑组织损伤和血脑屏障受损程度的重要生物学指标^[18]。本研究显示,T₂~T₄ 时期,各试验组(D 组、U 组、DU 组)血清 NSE、S100β 水平均较 N 组明显降低(P<0.012 5),其中 DU 组最低,U 组与 D 组无明显差异(P>0.05),说明右美托咪定联合乌司他丁患者血清 NSE 和 S100β 水平降低更明显,对神经的保护作用也更强。TNF-α 是具有肿瘤杀伤作用的生物活性因子之一,能够启动机体的炎症反应^[19-20]。IL-1β 主要由机体内炎症细胞激活而分泌,在机体感染、创伤等过程中发挥重要作用^[21]。本研究结果显示:T₂~T₄ 时 DU 组血清 TNF-α、IL-1β 水平较其他 3 组明显降低(P<0.012 5),且 DU 组<U 组<D 组<N 组,但 U 组与 D 组无明显差异(P>0.05)。此外,术后 DU 组 MMSE 评分较 N 组明显升高(P<0.012 5),可能与 POCD 发生率下降有关。

综上所述,与单用右美托咪定和乌司他丁相比,右美托咪定联合乌司他丁更能有效预防老年腹腔镜手术患者 POCD 的发生,可能与其明显降低患者神经细胞损伤标记物、血清炎症因子水平有关。

参考文献

- [1] BEDFORD P D. Adverse cerebral effects of anesthesia on old people[J]. *Lancet*, 1955, 269 (6884):259-264.
- [2] JI M H, SU F, YANG J J. Postoperative cognitive dysfunction: knowns and unknowns[J]. *J Anesth Perioper Med*, 2017, 4:95-100.
- [3] MOLLER J T, CLUITMANS P, RASMUSSEN L S, et al. Long term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study[J]. *Lancet*, 1998, 351(9106):857-861.
- [4] STEINMETZ J, CHRISTENSEN K B, LUND T, et al. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction[J]. *Anesthesiology*, 2009, 110 (3):548-555.
- [5] STEINMETZ J, RASMUSSEN L S. Peri-operative cognitive dysfunction and protection[J]. *Anaesthesia*, 2016, 71(Suppl. 1):58-63.
- [6] MONK T G, WELDON B C, GARVAN C W, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery[J]. *Anesthesiology*, 2008, 108:18-30.
- [7] 郭宗锋, 王祥, 曹苏, 等. 右美托咪定联合乌司他丁对行腹腔镜下结直肠癌手术的老年患者围术期神经认知障碍的影响:多中心、随机、双盲、对照研究[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(36):4578-4584.
- [8] HILLIARD N, BROWN S, MITCHINSON S. A case report of dex medetomidine used to treat intractable pain and delirium in a tertiary palliative care unit[J]. *Palliat Med*, 2015, 29 (3):278-281.
- [9] ATAL S S, ATAL S. Ulinastatin: a newer potential therapeutic option for multiple organ dysfunction syndrome[J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2016, 27(2):91-99.
- [10] VITISH-SHARMA P, VAN OSS R, GUO B, et al. How common is POCD following laparoscopic colorectal surgery? [J]. *Int J Surg*, 2018, 55(Suppl. 1):43.
- [11] ZHOU M Y, LIU Y, ZHU Y Z, et al. Effect of ulinastatin combined with dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction in patients who underwent cardiac surgery[J]. *Front Neurol*, 2019, 10:1293.
- [12] LIU L L, BAO N, LU H W. Effects of CO₂ pneumoperitoneum on the cognitive function of patients undergoing gynecologic laparoscopy [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2016, 81 (1):90-95.
- [13] GRUEN M, CASE B C, ROBERTSON J B, et al. Evaluation of repeated dosing of a dexmedetomidine oromucosal gel for treatment of noise aversion in dogs over a series of noise events[J]. *Veterinary Record*, 2020, 187(12):489.
- [14] WANG K, WU M, XU J, et al. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Anaesth*, 2019, 123(6):777-794.
- [15] WU J, LI B, MA K, et al. A systematic review and meta-analysis of the clinical efficacy of the intravenous injection of dexmedetomidine in ICU patients with hyperactive brain syndrome [J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11(1):299-308.
- [16] LIU S, XU J, GAO Y, et al. Multi-organ protection of ulinastatin in traumatic cardiac arrest model[J]. *BioMed Central*, 2018, 13:51.
- [17] YAO Y T, FANG N X, LIU D H, et al. Ulinastatin reduces postoperative bleeding and red blood cell transfusion in patients undergoing cardiac surgery: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2020, 99(7):19184.
- [18] JOUFFROY R, ALVES B, MAUVIEUX B, et al. NSE & S100B protein blood level assessment during a long-distance trail race[J]. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2019, 77(5):532-536.
- [19] DONG W, CHEN M H, YANG Y H, et al. The effect of dexmedetomidine on expressions of inflammatory factors in patients with radical resection of gastric cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(15):3510-3515.
- [20] WANG L Z, LUO M Y, ZHANG J S, et al. Effect of ulinastatin on serum inflammatory factors in Asian patients with acute pancreatitis before and after treatment: a meta-analysis[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2016, 54(11):890-898.
- [21] HU S, XIE H, LUO R, et al. Inhibition of IL-1 β by aliskiren improved fenal AQP2 expression and urinary concentration defect in ureteral obstruction and release[J]. *Front Physiol*, 2019, 10:1157.