

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.19.009

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230505.1403.036\(2023-05-05\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230505.1403.036(2023-05-05))

不同剂量胰岛素滴鼻对老年食管癌根治术患者术后谵妄的影响*

施琴^{1,2}, 黄青青², 林露², 刘敏^{1,2}, 曾镜铮^{1,2}, 巩固^{2△}

(1. 川北医学院麻醉学系, 四川南充 637000; 2. 中国人民解放军西部战区总医院麻醉科, 成都 610083)

[摘要] **目的** 观察不同剂量胰岛素滴鼻对老年食管癌根治术患者术后谵妄(POD)的影响及副作用。**方法** 选择西部战区总医院 2021 年 11 月至 2022 年 6 月拟行食管癌根治术的老年患者 100 例, 按照随机数字表法分成 4 组, 每组 25 例。对照组(C 组): 生理盐水滴鼻; 胰岛素组 1(I1 组): 20 U(0.5 mL)胰岛素滴鼻; 胰岛素组 2(I2 组): 30 U(0.75 mL)胰岛素滴鼻; 胰岛素组 3(I3 组): 40 U(1 mL)胰岛素滴鼻。4 组患者均给予相应溶液滴鼻, 每天 2 次, 术前 2 d 开始使用, 直至手术当天麻醉前 10 min, 共滴鼻 5 次。记录 4 组患者术后 3 d 内 POD 总发生率, 使用实时持续葡萄糖监测系统监测受试者在试验过程中的血糖变异相关指标, 以及给药后鼻腔刺激性症状发生率。**结果** 与 C 组相比, I1 组、I2 组与 I3 组术后 3 d 内 POD 总发生率明显降低($P < 0.05$); 与 I1 组相比, I2 组、I3 组术后 3 d 内 POD 总发生率明显降低($P < 0.05$); I3 组术后 3 d 内 POD 总发生率与 I2 组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。与 C 组相比, I1 组、I2 组给药后低血糖发生总次数、血糖变异系数和鼻腔刺激性症状发生率均差异无统计学意义; 与 C 组、I1 组、I2 组相比, I3 组给药后低血糖发生总次数、血糖变异系数和鼻腔刺激性发生率均明显增加($P < 0.05$)。**结论** 术前胰岛素(30 U/次)重复滴鼻可降低老年食管癌根治术患者 POD 发生率, 同时不增加胰岛素不良反应。**[关键词]** 术后谵妄; 胰岛素; 经鼻给药; 持续葡萄糖监测系统; 不良反应**[中图分类号]** R614 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)19-2930-05

Effects of different doses of insulin nasal drops on postoperative delirium in elderly patients undergoing radical esophageal cancer surgery*

SHI Qin^{1,2}, HUANG Qingqing², LIN Lu², LIU Min^{1,2}, ZENG Jingzheng^{1,2}, GONG Gu^{2△}

(1. Department of Anesthesiology, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 2. Department of Anesthesiology, General Hospital of Chinese People's Liberation Army Western Theater, Chengdu, Sichuan 610083, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect and side effects of different doses of insulin nasal drops on postoperative delirium (POD) on postoperative delirium in elderly patients undergoing radical esophageal cancer surgery. **Methods** A total of 100 elderly patients undergoing radical resection of esophageal cancer from November 2021 to June 2022 were selected and divided into four groups, with 25 cases in each group according to the random number table method. The control group (group C): normal saline nasal drip; The insulin group 1 (group I1): 20 U (0.5 mL) insulin nasal drip; The insulin group 2 (group I2): 30 U (0.75 mL) insulin nasal drip; The insulin group 3 (group I3): 40 U (1 mL) insulin nasal drops. All patients in the four groups were given the corresponding nasal drops twice a day, starting from two days before the operation until ten minutes before anesthesia on the day of the operation. The total incidence of POD within three days after the operation of the four groups was recorded. The related indexes of blood glucose variation and the incidence of nasal irritation after administration were monitored by real-time continuous glucose monitoring system. **Results** Compared with the group C, the total incidence of POD in the group I1, I2, and I3 within three days after surgery was significantly lower ($P < 0.05$). Compared with the group I2, there was no significant difference in the total incidence of POD in the group I3 within three days after the operation ($P > 0.05$). Compared

* 基金项目: 2019 军委后勤面上项目(CLB19J051); 中国人民解放军西部战区总医院青年孵化项目(2021-XZYG-C25)。 作者简介: 施琴(1997—), 在读硕士研究生, 主要从事围手术期脑保护研究。 △ 通信作者, E-mail: gonggu68@163.com。

with the group C, there was no significant difference in the total number of hypoglycemia, blood glucose variation coefficient (CV) and incidence of nasal irritation in the group I1 and the group I2 after administration; compared with the group C, the group I1 and the group I2, the total number of hypoglycemia, blood glucose variation coefficient (CV) and incidence of nasal irritation in the group I3 were significantly increased after administration ($P < 0.05$). **Conclusion** Repeated nasal drops of insulin 30 U/time can reduce the incidence of POD in elderly patients undergoing radical of esophageal cancer without increasing insulin adverse reactions.

[Key words] postoperative delirium; insulin; nasal administration; continuous glucose monitoring system; adverse reactions

术后谵妄 (postoperative delirium, POD) 是老年人常见的术后并发症, 被定义为一种以记忆力、意识和认知波动性障碍为特征的急性神经精神疾病^[1], 其在食管癌术后发生率可高达 48.4%^[2]。有研究表明, 患者发生谵妄后会导致短期死亡率增高, 住院时间延长, 远期痴呆风险增高 10 倍^[3-4], 因此预防 POD 的发生具有重大社会意义。研究发现, 大脑神经元上存在有胰岛素受体 (insulin receptor, IR), 该受体可参与人类海马的学习记忆活动^[5]。胰岛素经鼻给予后可绕过血脑屏障, 通过鼻腔嗅神经直接传输到中枢脑脊液循环系统, 增加脑内胰岛素水平^[6], 从而激活神经元细胞膜 IR, 改善记忆、认知功能。本课题组前期的研究^[7]已经表明术前鼻内重复给予胰岛素可以降低老年患者 POD 的发生率, 然而目前还未有不同剂量胰岛素对 POD 影响及副作用的研究。本研究旨在探讨不同剂量胰岛素鼻内重复给药对老年食管癌根治术患者 POD 的影响及潜在副作用, 为临床广泛应用经鼻给予胰岛素预防 POD 寻求合适剂量。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择西部战区总医院 2021 年 11 月至 2022 年 6 月择期行食管癌根治术的老年患者 100 例。按照随机数字表法将患者分为 4 组: C 组、I1 组、I2 组和 I3 组, 每组 25 例。纳入标准: 年龄 ≥ 60 岁; 美国麻醉医师协会 (ASA) 分级 I ~ III 级; BMI ≤ 28 kg/m²; 拟于全身麻醉下行食管癌根治术; 签署知情同意书。排除标准: 经鼻给药禁忌的患者 (如鼻腔有缺损或者病变); 有高血压、糖尿病史; 有胰岛素过敏史; 有酗酒史; 术前无法沟通 (昏迷、深度痴呆或语言障碍、严重的视觉和听觉障碍); 简易智力状况量表 (mini-mental state examination, MMSE) 评分过低 [文盲 < 17 分, 小学程度 < 20 分, 中学程度 (包括中专) < 24 分]; 严重心、肝、肾功能疾病; 神经系统疾病或精神疾病病史。退出标准: 试验期间经鼻以外的途径使用了胰岛素; 术后 3 d 内再次进行手术; 发生不可预料的不良事件 (如药物过敏、麻醉和手术意外等); 患者失访。本研究已通过西部战区总医院伦理委员会审核 (伦理批件号: 2019ky64), 且所有受试者均已签署知情同意书。

1.2 分组与处理方法

C 组: 受试者于术前 2 d 开始使用一次性鼻腔给药雾化装置 (无锡耐思生命科技股份有限公司) 经鼻给予生理盐水, 每次 0.5 mL (给药方式: 给药时嘱患者仰卧, 头后仰, 使鼻孔朝上, 双侧鼻孔给药剂量一致, 给药后轻捏两侧鼻翼 2~3 次, 使药液充分吸收), 每天 2 次, 给药时间为 9:00 和 19:00, 手术当天麻醉前 10 min 给予最后 1 次, 共 5 次。I1 组: 受试者于术前 2 d 开始使用相同类型的鼻腔雾化装置经鼻给予速效胰岛素 (万邦, 江苏) 20 U (0.5 mL)/次, 给药方式、时间及次数同 C 组。I2 组: 受试者于术前 2 d 开始使用相同类型的鼻腔雾化装置经鼻给予速效胰岛素 30 U (0.75 mL)/次, 给药方式、时间及次数同 C 组。I3 组: 受试者于术前 2 d 开始使用相同类型的鼻腔雾化装置经鼻给予速效胰岛素 40 U (1 mL)/次, 给药方式、时间及次数同 C 组。

所有受试者在首次给予试验药物前 1 d 进食早饭前, 佩戴实时持续葡萄糖监测系统 (CGMS, 深圳硅基传感科技) 进行血糖连续监测。监测时间为给予首剂试验药物前 1 d 至术毕, 共计 4 d。

1.3 麻醉方法

入手术室后, 局部麻醉下行桡动脉穿刺置管监测有创动脉压并行血气分析, 常规监测心电图 (ECG)、血氧饱和度 (SpO₂)、二氧化碳分压 (PetCO₂) 和脑电双频指数 (BIS), 开放外周静脉。以舒芬太尼 0.4 μ g/kg, 依托咪酯 0.3 mg/kg, 顺式阿曲库铵 0.2 mg/kg 进行全身麻醉诱导后气管插管, 调节麻醉机呼吸参数: FiO₂ 70%, VT 6~8 mL/kg, RR 12~15 次/min, I : E 1 : 2, PetCO₂ 控制在 35~45 mmHg, 行右侧颈内静脉穿刺置管。4 组受试者术中均行静-吸复合麻醉: 静脉泵注瑞芬太尼 0.2~0.4 μ g · kg⁻¹ · min⁻¹, 丙泊酚 4~8 mg · kg⁻¹ · h⁻¹, 辅以适当浓度的七氟烷, 维持 BIS 值 40~60, 间断追加顺式阿曲库铵。必要时术中给予血管活性药物稳定血压、心率, 并在体温监测下合理应用加温毯保暖。4 组患者术后均使用一次性镇痛泵, 配方: 舒芬太尼 2 μ g/kg + 酒石酸布托啡诺注射液 5 mg + 托烷司琼 10 mg, 总量 100 mL, 2 mL/h。术毕将受试者送至麻醉后恢复室 (PACU), 待受试者

Steward 苏醒评分达 6 分后送回病房。

1.4 观察指标与评估方式

1.4.1 一般资料

记录受试者年龄、性别、体重指数、文化程度、手术时间、术前血红蛋白水平、术中出血量和术中输血量、尿量等。

1.4.2 主要指标

4 组受试者术后 3 d 内 POD 总发生率: 术后 1~3 d(9:00 和 19:00)对受试者进行谵妄评估。首先采用 Richmond 躁动镇静量表(Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS)对受试者的镇静/躁动水平进行评估。如果 RASS 评分为-4 分或-5 分, 终止 POD 评估并将患者定义为昏迷状态; 如果 RASS 评分高于-4 分(-3~5 分), 则转用 ICU 意识模糊评估量表(Confusion Assessment Method of the Intensive Care Unit, CAM-ICU)评估 POD, 评估内容包括: (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。同时存在(1)、(2), 且符合(3)或(4)任意 1 项, 均可诊断为 POD^[8]。请同一医生在首次给药前采用 MMSE 量表进行筛查; 术后 1、2、3 d 采用 RASS 量表及 CAM-ICU 量表进行谵妄评分。

CGMS 血糖变异相关指标: 给予首剂试验药物前 1 d 至术毕的平均葡萄糖(MBG)水平, 标准差(SD), 平均血糖波动幅度(MAGE), 血糖变异系数(CV), 葡萄糖 ≤ 2.8 mmol/L 的时间百分率(%)^[9]; 发生低血糖的总例数(同一受试者发生几次就记为几例), 其中低血糖的诊断标准为典型低血糖症状+血清葡萄糖水平 ≤ 2.8 mmol/L。

给药后鼻腔刺激症状发生率: 给药 2 d 后进行鼻部症状总评分(total nasal symptom score, TNSS), 评估内容包括鼻塞、流涕、鼻痒和喷嚏, 0 分=无症状, 1 分=轻度症状, 2 分=中度症状, 3 分=重度症状, 总

分 12 分, 分值越高鼻腔刺激症状越重。同时按照“皮肤黏膜刺激反应评分标准”观察受试者鼻内外的可视范围内有无水肿、红斑、溃疡等现象, 0~0.49 分为无刺激, 0.5~2.99 分为轻度刺激, 3.0~5.99 分为中度刺激, 6.0~8.0 分为重度刺激^[10]。

1.5 样本量计算

文献回顾^[2,7]老年食管癌根治术患者 POD 发生率可达 48.4%, 经鼻给予 20 U 胰岛素后 POD 发生率为 13.5%, 假设经鼻给予 30 U 胰岛素后 POD 发生率为 10%, 经鼻给予 40 U 胰岛素后 POD 发生率为 9%, α 为 0.05, 效能 $1-\beta$ 为 0.9, w 为 0.407, 所需的样本总量为 86 例。考虑到 16% 的脱落率, 按照 4 组受试者样本量 1:1:1:1 分配, 本研究设定每组研究例数为 25 例。

1.6 统计学处理

采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析, 正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较使用单因素方差分析, 不同时点比较使用重复测量方差分析, 方差分析前先进行方差齐性检验; 计数资料以例数或百分比表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 检验。等级资料以例数或百分比表示, 采用非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

100 例受试者中, 共有 6 例为脱落数据: 其中 C 组中有 1 例因术后胸腔内出血再次手术退出; I1 组中有 2 例因静脉滴注胰岛素而退出; I2 组中有 2 例因拒绝术后随访、配合度差而退出; I3 组中有 1 例因静脉滴注胰岛素而退出。最终有 94 例纳入统计分析。

2.1 一般资料

4 组受试者的年龄、性别、BMI、文化程度、手术时间、ASA 分级、术前血红蛋白水平、术中输血量 and 术中出血量比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

表 1 4 组受试者一般资料的比较

项目	C 组($n=24$)	I1 组($n=23$)	I2 组($n=23$)	I3 组($n=24$)
性别(男/女, n/n)	18/6	16/7	20/3	19/5
文化程度(文盲/小学/中学, $n/n/n$)	6/11/8	9/7/7	7/10/6	9/10/5
ASA 分级(I/II/III, $n/n/n$)	5/14/5	5/15/3	6/13/4	8/14/2
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	67.08 \pm 4.94	67.65 \pm 4.65	66.60 \pm 4.05	66.04 \pm 4.44
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	21.45 \pm 1.29	21.68 \pm 1.60	21.70 \pm 1.47	21.32 \pm 1.31
手术时间($\bar{x} \pm s$, min)	274.08 \pm 9.63	268.69 \pm 12.04	267.82 \pm 15.36	269.16 \pm 10.17
术前血红蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)	104.04 \pm 3.93	102.95 \pm 3.80	103.04 \pm 3.52	103.37 \pm 3.53
术中输血量($\bar{x} \pm s$, mL)	145.83 \pm 25.52	140.43 \pm 12.60	140.43 \pm 12.23	141.66 \pm 10.49
术中出血量($\bar{x} \pm s$, mL)	242.50 \pm 21.91	239.56 \pm 19.18	240.00 \pm 19.77	235.83 \pm 14.71

2.2 4 组受试者术后 3 d 内 POD 发生率比较

C 组术后发生 POD 10 例(41.67%),I1 组术后发生 4 例(17.39%),I2 组术后发生 1 例(4.34%),I3 组术后发生 1 例(4.17%),与 C 组相比,I1 组、I2 组与 I3 组术后 3 d 内 POD 发生率明显降低($P < 0.05$);与 I1 组相比,I2 组、I3 组术后 3 d 内 POD 发生率明显降低($P < 0.05$);I2 组与 I3 组术后 3 d 内 POD 总发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 CGMS 血糖变异相关指标

与 C 组相比,I1 组、I2 组给药后 MBG、SD、MAGE、CV、低血糖发生总次数均差异无统计学意义

($P > 0.05$);与 C 组、I1 组、I2 组相比,I3 组给药后 MBG 降低;SD、MAGE、CV 与低血糖发生总次数明显增加($P < 0.05$),见表 2。

2.4 给药后鼻腔刺激症状发生率

C 组、I1 组、I2 组、I3 组 TNSS 得分分别为(0.96±0.55)、(1.00±0.52)、(1.09±0.60)、(2.04±0.81)分。与 C 组相比,I1 组、I2 组 TNSS 得分基本接近($P > 0.05$);与 C 组、I1 组、I2 组相比,I3 组给药后 TNSS 得分明显增加($P < 0.05$)。4 组所有受试者口、鼻部可视范围内均未见水肿、流血、溃疡等现象,评分均为 0 分,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 血糖变异相关指标

项目	C 组	I1 组	I2 组	I3 组
MBG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.62±0.57	5.60±0.50 ^a	5.56±0.49 ^{ab}	5.23±0.45 ^c
SD($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	0.79±0.18	0.78±0.14 ^a	0.80±0.13 ^{ab}	1.01±0.18 ^c
MAGE($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.99±0.32	1.94±0.26 ^a	1.99±0.23 ^{ab}	2.95±0.31 ^c
CV($\bar{x} \pm s$, %)	16.32±1.89	16.00±1.32 ^a	16.53±1.80 ^{ab}	18.75±1.62 ^c
≤2.8 mmol/L 时间百分率($\bar{x} \pm s$, %)	7.88±1.62	7.96±1.64 ^a	7.65±1.43 ^{ab}	9.08±1.93 ^c
低血糖(<i>n</i>)	0	0 ^a	0 ^{ab}	2 ^c

^a: $P > 0.05$,与 C 组比较;^b: $P > 0.05$,与 I1 组比较;^c: $P < 0.05$,与 C 组、I1 组、I2 组比较。

3 讨 论

在 POD 众多的危险因素中,年龄是独立于手术、麻醉之外导致 POD 发生的不可逆的危险因素,因此接受食管癌根治术等创伤大且预估时间长的手术后,老年患者更容易发生 POD^[4,11]。探索除年龄等不可更改的危险因素外其他可降低 POD 发生率的干预因素,具有重要临床意义。中枢神经系统胰岛素信号传导中断^[12-13]在 POD 的病理发展中起重要作用:中枢 IR 激活减少,导致神经能量代谢受损;Tau 蛋白磷酸化增加;神经元缠结变性、损伤与功能障碍,从而导致 POD 的发生。纠正大脑胰岛素缺乏的最有希望的方法之一是鼻内给药^[6,14-15]:嗅神经轴浆运输可绕过血脑屏障,激活大脑皮层、海马等区域的 IR,从而改善大脑认知与记忆功能,具有方便、无创、全身反应轻等优点,鼻内应用胰岛素预防老年患者 POD 具有可行性。

本课题组前期研究^[7,16]已表明术前鼻内重复给予 20 U 胰岛素可降低老年患者 POD 的发生率。根据临床其他类型患者(阿尔茨海默病和轻度认知缺陷患者等)的研究^[17-18]与本课题组前期试验,本研究设置了 20、30、40 U 3 个胰岛素梯度,进一步深入研究不同剂量胰岛素对 POD 的影响。本研究结果与前期研究结果一致,与对照组相比,胰岛素组患者 POD 发生率明显降低。原因可能是胰岛素经轴浆运输直接

入脑,激活神经元表面 IR,通过中枢抗炎、增加脑血流量、激活 Akt 激酶而降低 Tau 蛋白磷酸化、减少缺氧自由基反应等方式产生脑保护作用^[19-21]。同时,KULLMANN 等^[22]发现增加中枢神经通路的胰岛素对人类认知有有益影响,并认可了胰岛素在治疗认知障碍中的潜在作用。鼻内给予胰岛素用于 POD 预防,每次 30 U 是一个较适宜的剂量:30 U 胰岛素的受试者 POD 发生率明显低于 20 U 组,与 40 U 组发生率持平,可能与中枢神经元上 IR 受体的饱和性有关;但 30 U 组鼻腔刺激反应与低血糖发生率均低于 I3 组(40 U),血糖变异小,平均血糖更稳定,可能原因为随着剂量增加,鼻黏膜毛细血管吸收入血的胰岛素分子增加,全身反应(如低血糖)增加。且要注意鼻内施用高剂量胰岛素导致中枢胰岛素抵抗的可能性,国外研究^[23]发现阿尔茨海默病患者长期(2~4 个月)应用 40 U 的地特胰岛素会诱发慢性脑高胰岛素血症,导致中枢胰岛素抵抗,反而不利于记忆与认知功能的改善。高剂量胰岛素导致中枢胰岛素抵抗、神经表面受体饱和等因素可能是 40 U 组的 POD 发生率没有进一步降低的原因;但本研究仅在短期内应用普通胰岛素,受试人种也有差别,因此该剂量是否导致中枢胰岛素抵抗还需深入研究与讨论。

本研究有一些局限性:(1)没有收集谵妄的亚型、谵妄持续时间的数据;(2)没有研究不同类型的胰岛

素对 POD 的作用是否与普通胰岛素一致。

综上所述,经鼻重复给予胰岛素可明显降低老年食管癌根治术患者早期 POD 的发病率,每次 30 U 可作为一个参考剂量应用于临床。

参考文献

- [1] JANSSEN T L, ALBERTS A R, HOOFT L, et al. Prevention of postoperative delirium in elderly patients planned for elective surgery: systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Interv Aging*, 2019, 14: 1095-1117.
- [2] 续国武, 郑锴, 张鹏. 食管癌术后谵妄症的发病率及其原因[J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21(11): 1014-1019.
- [3] BILOTTA F, LAURETTA M P, BOROZDINA A, et al. Postoperative delirium: risk factors, diagnosis and perioperative care [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2013, 79(9): 1066-1076.
- [4] WITLOX J, EURELINGS L S, DE JONGHE J F, et al. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2010, 304(4): 443-451.
- [5] BENEDICT C, FREY W N, SCHIOTH H B, et al. Intranasal insulin as a therapeutic option in the treatment of cognitive impairments[J]. *Exp Gerontol*, 2011, 46(2/3): 112-115.
- [6] RENNER D B, SVITAK A L, GALLUS N J, et al. Intranasal delivery of insulin via the olfactory nerve pathway [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64(12): 1709-1714.
- [7] HUANG Q, LI Q, QIN F, et al. Repeated preoperative intranasal administration of insulin decreases the incidence of postoperative delirium in elderly patients undergoing laparoscopic radical gastrointestinal surgery: a randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical study[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2021, 29(12): 1202-1211.
- [8] 郭皓, 任敬, 杨丽萍, 等. 重症监护病房患者谵妄筛查工具的临床使用[J]. *临床荟萃*, 2022, 37(2): 162-165.
- [9] 贾伟平, 陈莉明. 中国持续葡萄糖监测临床应用指南(2017 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2017, 9(11): 667-675.
- [10] 陈燕, 张金娟, 张彦燕, 等. 鼻通宁喷雾剂鼻黏膜及皮肤刺激性试验[J]. *贵阳医学院学报*, 2016, 41(4): 474-478.
- [11] EDIPOGLU I S, CELIK F. The associations between cognitive dysfunction, stress biomarkers, and administered anesthesia type in total knee arthroplasties: prospective, randomized trial[J]. *Pain Physician*, 2019, 22(5): 495-507.
- [12] RAJASEKAR N, HANIF K, SHUKLA R. Intranasal insulin improves cerebral blood flow, Nrf-2 expression and BDNF in STZ (ICV)-induced memory impaired rats[J]. *Life Sci*, 2017, 173: 1-10.
- [13] WANG Y, SHEN X. Postoperative delirium in the elderly: the potential neuropathogenesis [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2018, 30(11): 1287-1295.
- [14] 张健维, 王俊博, 王梦远, 等. 胰岛素对代谢的中枢调控作用[J]. *生理科学进展*, 2018, 49(6): 401-410.
- [15] LI X, RUN X, WEI Z, et al. Intranasal insulin prevents anesthesia-induced cognitive impairments in aged mice[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2019, 16(1): 8-18.
- [16] 黄青青, 李琴, 袁利邦, 等. 胰岛素重复滴鼻对全麻老年患者术后谵妄的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2021, 41(1): 39-42.
- [17] NOVAK P, MALDONADO D A P, NOVAK V. Safety and preliminary efficacy of intranasal insulin for cognitive impairment in Parkinson disease and multiple system atrophy: a double-blinded placebo-controlled pilot study[J]. *PLoS One*, 2019, 14: e0214364.
- [18] NOVAK V, MILBERG W, HAO Y, et al. Enhancement of vasoreactivity and cognition by intranasal insulin in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(3): 751-759.
- [19] AKINTOLA A A, VAN OPSTAL A M, WESTENDORP R G, et al. Effect of intranasally administered insulin on cerebral blood flow and perfusion: a randomized experiment in young and older adults [J]. *Aging (Albany NY)*, 2017, 9(3): 790-802.
- [20] BRABAZON F, BERMUDEZ S, SHAUGHNESS M, et al. The effects of insulin on the inflammatory activity of BV2 microglia[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0201878.

- 2022,29(11):3307-3316.
- [4] 丁蕾蕾,贾程普,许冬,等.健康体检人群血尿酸/肌酐比值与代谢综合征的相关性探讨[J].中国医刊,2021,56(9):995-999.
- [5] RUMORA L, HLAPOCIC I, POPOVIC-GRLE S, et al. Uric acid and uric acid to creatinine ratio in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease: potential biomarkers in multicomponent models comprising IL-1beta [J]. *PLoS One*, 2020, 15(6): 1-17.
- [6] 曹智强,叶亿通,俞静,等.血清尿酸/肌酐比值与骨质疏松的相关性研究[J].中国卫生检验杂志, 2022, 32(11): 1363-1365.
- [7] 《中国脑卒中防治报告》编写组.我国脑卒中防治仍面临巨大挑战:《中国脑卒中防治报告 2018》概要[J].中国循环杂志, 2019, 34(2): 105-119.
- [8] 袁昊,冯烈.血清肌酐及胱抑素 C 水平正常的 2 型糖尿病患者肾小球滤过率水平的变化[J].中国糖尿病杂志, 2017, 25(2): 144-148.
- [9] CHO S K, CHANG Y, KIM I, et al. U-shaped association between serum uric acid level and risk of mortality: a cohort study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(7): 1122-1132.
- [10] 孙环,夏昱,陈艳梅,等.脑卒中发病的危险因素分析[J].护理实践与研究, 2022, 19(15): 2243-2247.
- [11] MANNARINO M R, PIRRO M, GIGANTE B, et al. Association between uric acid, carotid intima-media thickness, and cardiovascular events: prospective results from the IMPROVE study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(11): 1-13.
- [12] KIM S Y, GUEVARA J P, KIM K M, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(7): 885-892.
- [13] DURMUS K N, SASAK G, AKA A U, et al. Serum uric acid levels and uric acid/creatinine ratios in stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients: are these parameters efficient predictors of patients at risk for exacerbation and/or severity of disease? [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22(3): 4169-4176.
- [14] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国脑血管病一级预防指南 2019 [J].中华神经科杂志, 2019, 52(9): 684-709.
- [15] 黄久仪,郭吉平,曹奕丰,等.脑血管功能积分预测 10 年首发脑卒中风险方法的建立 [J].中华神经科杂志, 2021, 54(5): 434-440.
- [16] HUANG X Y, FU W J, CHEN Z C, et al. Association between FSP, CVHI, inflammatory cytokines and the incidence of primary stroke [J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 45(13): 265-269.
- [17] JAYACHANDRAN M, QU S. Harnessing hyperuricemia to atherosclerosis and understanding its mechanistic dependence [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(1): 616-629.
- [18] ZHANG C, XIE S, LI S, et al. Flow patterns and wall shear stress distribution in human internal carotid arteries: the geometric effect on the risk for stenoses [J]. *J Biomech*, 2012, 45(1): 83-89.
- [19] LEHOUX S, CASTIER Y, TEDGUI A. Molecular mechanisms of the vascular responses to haemodynamic forces [J]. *J Intern Med*, 2006, 259(4): 381-392.

(收稿日期:2023-01-10 修回日期:2023-05-30)

(编辑:张芄捷)

(上接第 2934 页)

- [21] ZAKHAROVA I O, BAYUNOVA L V, ZORINA I I, et al. Insulin and α -tocopherol enhance the protective effect of each other on brain cortical neurons under oxidative stress conditions and in rat two-vessel forebrain ischemia/reperfusion injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11768.
- [22] KULLMANN S, HENI M, HALLSCHMID M, et al. Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans [J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(4): 1169-1209.
- [23] CRAFT S, CLAXTON A, BAKER L D, et al. Effects of regular and long-acting insulin on cognition and Alzheimer's disease biomarkers: a pilot clinical trial [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57: 1325-1334.

(收稿日期:2023-01-08 修回日期:2023-05-29)

(编辑:石芸)