doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.20.024

右美托咪定复合地佐辛静脉镇痛对老年腹腔镜胆囊切除术后患者认知功能、氧化应激及炎性因子的影响*

韩静霏 杨 欢 杨皓元 姜巧巧 郭 海△

（新疆医科大学第一附属医院麻醉科 新疆 乌鲁木齐 830054）

摘要 目的:探讨右美托咪定复合地佐辛静脉镇痛对老年腹腔镜胆囊切除术后患者认知功能、氧化应激及炎性因子的影响。**方法:**前瞻性选择2017年4月至2019年12月于我院拟行腹腔镜胆囊切除术的老年患者103例，采用随机数字表法将患者分为A、B两组。A组51例，给予舒芬太尼镇痛，B组52例，给予右美托咪定复合地佐辛静脉镇痛。对比两组不良反应，镇静、镇痛效果、认知功能、氧化应激及炎性因子。**结果:**B组术后12 h、24 h、48 h视觉模拟评分法（VAS）评分低于A组（$P<0.05$），B组术后12 h、24 h、48 h Ramsay镇静评分高于A组（$P<0.05$）。B组术后1 d、术后3 d、术后5 d简易智能量表（MMSE）评分均高于A组（$P<0.05$），B组认知功能障碍（POCD）发生率低于A组（$P<0.05$）。B组术后3 d、术后5 d丙二醛（MDA）低于A组，总抗氧化能力（T-AOC）、超氧化物歧化酶（SOD）高于A组（$P<0.05$）。B组术后3 d、术后5 d白介素-6（IL-6）、超敏C反应蛋白（hs-CRP）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）低于A组（$P<0.05$）。对比两组不良反应无差异（$P>0.05$）。**结论:**与舒芬太尼相比，在地佐辛静脉镇痛基础上，加以右美托咪定，可在腹腔镜胆囊切除术后老年患者中取得较好镇痛镇静效果，可减轻其认知功能损害、氧化应激及炎性反应，且安全可靠。

关键词:右美托咪定；地佐辛；老年；腹腔镜胆囊切除术；认知功能；氧化应激；炎性因子

中图分类号:R657.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)20-3921-06

Effects of Dexmedetomidine Combined with Dezocine on Cognitive Function, Oxidative Stress and Inflammatory Factors in Elderly Patients after Laparoscopic Cholecystectomy*

HAN Jing-fei, YANG Huan, YANG Hao-yuan, JIANG Qiao-qiao, GUO Hai△

(Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830054, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of dexmedetomidine combined with dezocine on cognitive function, oxidative stress and inflammatory factors in elderly patients after laparoscopic cholecystectomy. **Methods:** 103 elderly patients who were planned to undergo laparoscopic cholecystectomy and admitted in our hospital from April 2017 to December 2019 were prospectively selected, patients were divided into group A, B by random number table method. 51 cases in group A, given sufentanil for analgesia, 52 cases in group B, given dexmedetomidine combined with dezocine intravenous analgesia. The adverse reactions, sedation, analgesic effect, cognitive function, oxidative stress and inflammatory factors were compared between the two groups. **Results:** The visual analogue scale (VAS)scores of group B were lower than those of group A at 12 h, 24 h, 48 h after operation ($P<0.05$), Ramsay sedation scores of group B were higher than those of group A at 12 h, 24 h and 48 h after operation ($P<0.05$). The scores of mini-mental state examination (MMSE)at 1 d after operation, 3 d after operation, 5 d after operation in group B were higher than those of group A ($P<0.05$), the incidence of postoperative cognitive dysfunction (POCD) in group B was lower than that of group A ($P<0.05$). Malondialdehyde (MDA) at 3 d after operation, 5 d after operation in group B were lower than those of group A, the total antioxidant capacity (T-AOC), superoxide dismutase (SOD) in group B were higher than those of group A($P<0.05$). The levels of interleukin-6 (IL-6), high-sensitivity C-reactive protein (hs CRP), tumor necrosis factor-α (TNF-α) at 3d after operation, 5 d after operation in group B were lower than those of group A ($P<0.05$). There was no difference in adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Compared with sufentanil, on the basis of dezocine intravenous analgesia, combined with dexmedetomidine, can obtain better analgesic and sedative effect in elderly patients with laparoscopic cholecystectomy, which can reduce cognitive impairment, oxidative stress and inflammatory reaction, and is safe and reliable.

Key words: Dexmedetomidine; Dezocine; Elderly; Laparoscopic cholecystectomy; Cognitive function; Oxidative stress; Inflammatory factors

Chinese Library Classification(CLC): R657.4 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2021)20-3921-06

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目（2016D01C300）

作者简介:韩静霏（1989-），女，硕士，住院医师，研究方向:临床麻醉学，E-mail: ahjf2345@163.com

△ 通讯作者:郭海（1985-），男，博士，主治医师，研究方向:围术期心肌保护，E-mail: 115173948@qq.com

(收稿日期:2021-03-06 接受日期:2021-03-31)

前言

胆囊切除术是一种常见术式，在胆外科应用广泛，可用于胆囊结石、胆囊炎等病的治疗[1-3]。随着术式的发展，腹腔镜胆囊切除术受到广大医者及患者的青睐，此术式可减小创伤、减少出血、促进恢复，已经逐渐取代开腹胆囊切除，成为标准术式[4]。尽管腹腔镜胆囊切除术优势显著，但仍属于有创操作，多项临床研究发现部分行腹腔镜胆囊切除术的患者围术期常发生疼痛，引起机体强烈的应激反应，降低手术治疗效果[5]。尤其是老年腹腔镜胆囊切除术患者，因其自身身体机能减退，术后机体功能恢复延迟，易出现焦虑、神经错乱、人格改变和记忆受损等认知损害[6]。此时，在围术期施以高效的麻醉方案，有利于促进患者预后的改善，在提升临床效果方面发挥着重要的作用[7]。舒芬太尼是目前临床常用的麻醉药物，其镇痛效果好，药力持续时间长[8]。地佐辛是一类较新的阿片类镇痛药，镇痛效果好，但单用药不良反应发生率较高[9]。右美托咪定具有良好的镇静催眠、镇痛、抑制交感活性的作用[10]。本研究设计了随机对照试验，探讨右美托咪定复合地佐辛静脉镇痛对老年腹腔镜胆囊切除术后患者认知功能、氧化应激及炎性因子的影响，旨在为临床中该术式麻醉方案的选取提供理论依据，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选择 2017 年 4 月至 2019 年 12 月于我院拟行腹腔镜胆囊切除术的老年患者 103 例，纳入标准：(1)年龄≥ 60 岁；(2)均符合手术指征者；(3)患有急慢性胆囊炎、胆囊结石、胆囊息肉等疾病者；(4)美国医师麻醉协会(ASA)分级Ⅰ~Ⅲ级者；(5)临床资料完整者。排除标准：(1)对本研究所用麻醉药物过敏者；(2)合并有癌症，心、肝、肾功能障碍等并发症患者；(3)已行腹腔镜手术者；(4)长期服用镇静和镇痛药物者；(5)存在精神病史者。采用随机数字表法将患者分为 A、B 两组，A 组 51 例，采用舒芬太尼镇痛，男 28 例，女 23 例，年龄 60~81 岁，平均(69.84± 2.67)岁；体质量指数(BMI)20~27 kg/m^2，平均(23.27± 0.88)kg/m^2；ASA 分级[11]：Ⅰ级 30 例，Ⅱ级 10 例，Ⅲ级 11 例；基础疾病：高血压 8 例，糖尿病 10 例。B 组 52 例，采用右美托咪定复合地佐辛静脉镇痛，男 29 例，女 23 例，年龄 62~79 岁，平均（69.15± 3.37）岁；BMI 21~26 kg/m^2，平均（23.45± 0.93）kg/m^2；ASA 分级：Ⅰ级 28 例，Ⅱ级 12 例，Ⅲ级 12 例；基础疾病：高血压 10 例，糖尿病 12 例。对比两组一般资料无差异（P> 0.05）。本研究获得我院医学伦理委员会批准，诊疗过程严格遵循伦理学原则，保障患者隐私和安全。

1.2 麻醉方法

两组术前常规禁饮禁食。入室后建立中心静脉通道，连接多功能心电监护仪，对两组患者心率(HR)、平均动脉压(MAP)等进行监测。麻醉诱导：依次静脉注射瑞芬太尼[江苏恩华药业股份有限公司，国药准字 H20143315，规格：2 mg(以瑞芬太尼计)]5 μg/kg、罗库溴铵(N.V.Organon ，批号 H20140847，规格：5 mL: 50 mg)0.9 mg/kg 和异丙酚(Astra Seneca UK Limited，批号 20160646，规格：20 mL:200 mg)2 mg/kg，术中采用异丙酚 6~8 mg/(kg·h)、瑞芬太尼 5~7 mg/(kg·h)保持麻醉状态，同时间断注射罗库铵保持肌松，手术完成前静脉注射地佐辛(扬子江药业集团有限公司，国药准字 H20080329，规格：1 mL：5 mg)5.0 mg、托烷司琼[太极集团四川太极制药有限公司，国药准字 H20090020，规格：2 mL:2 mg(以 $C_{17}H_{20}N_2O_2$ 计)]5.0 mg，完成缝皮后停止静脉麻醉。手术完成后，给予患者自控静脉镇痛(PCIA)，A 组行以舒芬太尼（宜昌人福药业有限责任公司，国药准字 H20054172，规格：按 $C_{22}H_{30}N_2O_2S$ 计 2 mL:100 μg)1.5 μg/kg 镇痛，并配制 100 mL 持续静脉泵注，设定持续与冲击剂量为 2 mL/h，时间为 15 min。B 组给予地佐辛 0.4 g/kg、右美托咪定[辰欣药业股份有限公司，国药准字 H20163388，规格：1 mL: 0.1 mg(按右美托咪定计)]200 mg，并配制 100 mL 持续静脉泵注，设定持续与冲击剂量为 2 mL/h，时间为 15 min。

1.3 观察指标

统计两组术后 2 h、12 h、24 h、48 h 的视觉模拟评分法[12](VAS)、Ramsay 镇静评分[13]。其中 VAS 根据患者主观意见判定，视疼痛情况由无～重评分 0~10 分。Ramsay 镇静评分的分值范围为 1-6 分，其中烦躁不安为 1 分、安静合作为 2 分、嗜睡为 3 分、浅睡眠为 4 分、入睡为 5 分、深睡为 6 分。(1)于术前 1 d、术后 1 d、术后 3 d 和术后 5d 使用简易智能量表[14](MMSE)来评估患者的认知功能。MMSE 包括语言能力、定向力、注意力和计算力、回忆能力、记忆力，共 30 分，分数越高认知功能越好。认知功能障碍(POCD)诊断标准[15]：MMSE 评分较术前评分下降 2 分或 2 分以上即可判定发生了 POCD。(2)采集患者术前、术后 3 d、术后 5 d 非输液侧肢体静脉血标本 6 mL，经 4℃、3300 r/min 离心 17 min(离心半径 10 cm)，分离上清液。酶联免疫吸附法检测白介素 -6(IL-6)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 -α(TNF-α)，仪器为意大利 BIOBASE2000 全自动酶免分析仪，试剂盒为仪器配套试剂盒。丙二醛(MDA)水平采用硫代巴比妥酸法测定，总抗氧化能力(T-AOC)由 FRAP 法测定，采用黄嘌呤氧化酶法检测超氧化物歧化酶(SOD)水平，试剂盒由美国贝克曼公司生产。严格按说明书执行操作。(3)统计两组不良反应。

1.4 统计学分析

使用 SPSS25.0 进行研究资料分析。观测资料中的计量数据，均通过正态性检验，以 MEAN± SD 描述。两组间的比较为成组 t 检验或校正 t 检验(统计量为 t)。重复观测资料则行重复测量方差分析(球检验校正为 HF 法，统计量为 F)+ 两两组间比较 LSD-t 检验(统计量为 LSD-t)+ 两两组内(时间维度)比较差值 t 检验(统计量为 t)。计数资料以例数及率描述。组间比较为卡方检验或校正卡方检验(统计量为 x^2)。统计推断的检验水准 α=0.05(双侧检验)，P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 VAS、Ramsay 镇静评分对比

整体比较显示，各指标组间差异、组内(时间维度)差异及交互作用均有显著性意义(P<0.05)。两两精细比较并结合主要数据分析显示，两组术后 12 h、24 h、48 h VAS 评分呈升高后降低趋势，B 组术后 12 h、24 h、48 h VAS 评分低于 A 组(P<0.05)，A 组术后 12 h、24 h、48 h Ramsay 镇静评分呈依次下降趋势，B 组术后 2 h、术后 12 h、24 h、48 h Ramsay 镇静评分组内对

比差异无统计学意义（P>0.05），B 组术后 12 h、24 h、48 h Ramsay 镇静评分高于 A 组（P<0.05），详见表 1。

表 1 两组 VAS、Ramsay 镇静评分对比（$\bar{x}\pm s$，分）

Table 1 Comparison of VAS, Ramsay sedation score between the two groups（$\bar{x}\pm s$, score）

Groups	Time	VAS	Ramsay sedation score
Group A（n=51）	2 h after operation	1.38± 0.25	2.46± 0.22
	12 h after operation	2.29± 0.31^{t}	2.23± 0.17^{t}
	24 h after operation	3.33± 0.34^{t}	2.01± 0.12^{t}
	48 h after operation	2.71± 0.29^{t}	1.83± 0.18^{t}
Group B（n=52）	2 h after operation	1.35± 0.26	2.52± 0.29
	12 h after operation	1.87± 0.31^{at}	2.48± 0.24^{a}
	24 h after operation	2.80± 0.32^{at}	2.46± 0.29^{a}
	48 h after operation	2.24± 0.28^{at}	2.44± 0.27^{a}
The overall analysis	HF coefficient	0.9902	0.8897
Comparison between groups	F, P	123.962, 0.000	252.822, 0.000
Comparison in the group	F, P	628.769, 0.000	43.914, 0.000
Interaction	F, P	15.817, 0.000	26.533, 0.000

Note: Two-factor repeated measurement ANOVA was used for the overall analysis, and HF coefficient method was used to correct the sphericity of data. Fine comparison between groups was performed by LSD-t test, and significant marker "a" was the comparison between the two groups at the same time (P<0.05). Fine comparison within the group (time dimension) was the difference t-test, and significance marker "t" was the comparison with the first time point within the group (P<α'), α' was Bonferroni's corrected test level =0.05/3=0.017, "3" is the number of detailed comparisons in time dimension.

2.2 两组认知功能

整体比较显示，组间差异、组内（时间维度）差异及交互作用均有显著性意义（P＜0.05）。两两精细比较并结合主要数据分析显示，两组术后 1 d、3 d、5 d MMSE 评分呈先降低后升高趋势，B 组术后 1 d、术后 3 d、术后 5 d MMSE 评分均高于 A 组（P<0.05）。此外，B 组 POCD 发生率较 A 组更低（P<0.05），见表2。

表 2 两组认知功能对比

Table 2 Comparison of cognitive function between the two groups

Groups	Time	MMSE scores（ score）	Incidence rate of POCD[n(%)]
Group A（n=51）	1 d before operation	29.22± 0.26	9（17.65）
	1 d after operation	25.36± 0.96^{t}	
	3 d after operation	27.04± 0.67^{t}	
	5 d after operation	28.09± 0.57^{t}	
Group B（n=52）	1 d before operation	29.21± 0.35	2（3.85）
	1 d after operation	27.12± 0.73^{at}	
	3 d after operation	28.32± 0.59^{at}	
	5 d after operation	29.01± 0.67^{at}	
The overall analysis	HF coefficient	0.8561	-
Comparison between groups	F（x^2）, P	267.927, 0.000	（4.139）, 0.042
Comparison in the group	F, P	411.919, 0.000	-
Interaction	F, P	35.148, 0.000	-

Note: Same as table 1.

2.3 两组氧化应激指标

整体比较显示，组间差异、组内（时间维度）差异及交互作用均有显著性意义（P＜0.05）。两两精细比较并结合主要数据分析显示，两组术后 3 d、术后 5 d MDA 呈降低趋势，T-AOC、SOD 呈升高趋势，B 组术后 3 d、术后 5 d MDA 低于 A 组，T-AOC、SOD 高于 A 组（P<0.05），详见表 3。

2.4 两组炎性因子指标对比

整体比较显示，组间差异、组内（时间维度）差异及交互作

用均有显著性意义（$P<0.05$）。两两精细比较并结合主要数据分析显示，两组术后 3 d、5 d IL-6、hs-CRP、TNF-α 呈降低趋势，B 组术后 3 d、5 d IL-6、hs-CRP、TNF-α 较 A 组更低（$P<0.05$），见表 4。

表 3 两组氧化应激指标对比（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of oxidative stress indexes between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

Groups	Time	MDA（mmoL/mL）	T-AOC（U/mL）	SOD（U/mL）
Group A（n=51）	Before operation	2.42± 0.23	19.17± 2.60	82.29± 5.25
	3 d after operation	14.60± 0.48[t]	6.97± 1.54[t]	34.19± 6.70[t]
	5 d after operation	8.59± 0.36[t]	10.04± 1.33[t]	51.14± 7.19[t]
Group B（n=52）	Before operation	2.47± 0.25	19.20± 1.64	82.43± 7.12
	3 d after operation	10.70± 0.34[at]	10.20± 1.28[at]	48.92± 7.02[at]
	5 d after operation	5.17± 0.32[at]	15.16± 1.96[at]	63.41± 5.98[at]
The overall analysis	HF coefficient	0.5515	0.8255	0.9643
Comparison between groups	F, *P*	4,474.184, 0.000	212.491, 0.000	136.290, 0.000
Comparison in the group	F, *P*	21,767.623, 0.000	867.399, 0.000	1,028.900, 0.000
Interaction	F, *P*	968.575, 0.000	50.046, 0.000	37.024, 0.000

Note: Same as table 1, α' was Bonferroni's corrected test level =0.05/2=0.025.

表 4 两组炎性因子指标对比（$\bar{x}\pm s$）

Table 4 Comparison of inflammatory factors between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

Groups	Time	IL-6（pg/mL）	hs-CRP（mg/L）	TNF-α（pg/mL）
Group A（n=51）	Before operation	16.23± 2.73	19.75± 1.46	15.65± 2.96
	3 d after operation	127.73± 19.85[t]	96.41± 12.52[t]	93.90± 15.22[t]
	5 d after operation	88.28± 16.46[t]	71.78± 8.47[t]	66.28± 10.74[t]
Group B（n=52）	Before operation	16.17± 2.78	20.00± 2.78	15.84± 2.20
	3 d after operation	83.73± 21.36[at]	71.15± 9.61[at]	68.51± 13.55[at]
	5 d after operation	55.19± 14.25[at]	44.35± 7.00[at]	43.23± 9.08[at]
The overall analysis	HF coefficient	0.8890	0.9590	0.9373
Comparison between groups	F, *P*	184.755, 0.000	386.681, 0.000	184.143, 0.000
Comparison in the group	F, *P*	1,052.679, 0.000	1,629.830, 0.000	1,074.656, 0.000
Interaction	F, *P*	67.430, 0.000	93.399, 0.000	49.530, 0.000

Note: Same as table 1, α' was Bonferroni's corrected test level =0.05/2=0.025.

2.5 两组不良反应对比

A 组治疗期间出现恶心呕吐 2 例、寒战 1 例、头晕 1 例，不良反应发生率为 7.84%（4/51）；B 组恶心呕吐 2 例、寒战 2 例，不良反应发生率为 9.62%（4/52）；对比两组不良反应无差异（$x^2=0.115$，$P=0.734$）。

3 讨论

腹腔镜胆囊切除术术中需建立二氧化碳气腹，同时手术牵拉内脏组织等操作会对机体产生刺激，进而引起炎性反应，造成术后疼痛、引发人体氧化应激及内脏功能损伤、POCD 等并发症[16-18]。其中 POCD 多发于老年群体，还可以发展为永久性的认知障碍。现有的研究认为，POCD 的发生与术中事件、术后疼痛、患者年龄、机体受损程度等息息相关[19]。可见如果能在术后给患者提供良好的镇痛镇静，减轻机体炎性及氧化应激反应，对于改善老年腹腔镜胆囊切除术患者预后具有积极的促进意义。PCIA 是目前临床常用的术后镇痛方式，但在具体的镇痛剂配选上，不同的麻醉师可能会有不同的用药方案，其中右美托咪定、舒芬太尼、地佐辛等较为常见[20]。舒芬太尼为芬太尼家族成员之一，是一种作用于 μ 阿片受体的激动药物，既往研究显示其镇痛持续时间是芬太尼的 2 倍，且镇痛效果是芬太尼的 5 倍以上，镇痛效果较好[21]。而张之翠等[22]学者研究表明，地佐辛用于腹腔镜胆囊手术后镇痛，可获得与舒芬太尼相当的镇痛效果，且呼吸抑制和镇静过度发生率低于舒芬太尼。作为一种阿片类镇痛药，地佐辛同时也是 μ 受体拮抗剂、κ 受体激动剂，但部分临床实践显示单用此药存在成瘾风险[23,24]。右美托咪定是新型 α2 肾上腺素能受体激动剂，呼吸抑制程度轻[25]。商燕等[26]人的研究中，右美托咪定联合地佐辛用于开胸手术术后镇痛中，镇痛效果确切，可改善患者认知水平，有助于降低炎症因子

水平。故笔者尝试将右美托咪定复合地佐辛应用于老年腹腔镜胆囊切除术后患者的镇痛中，以期获得相对理想的麻醉效果。

本研究显示，B 组术后 VAS 评分、Ramsay 镇静评分优于 A 组，且对比两组不良反应无差异。提示在地佐辛基础上，联合右美托咪定镇静、镇痛效果、安全性均较好。地佐辛通过产生呼吸抑制、脊髓镇痛及轻度的镇静效果对患者进行术后镇痛。右美托咪定可与突触前 α2 肾上腺素能受体发生作用，从而使得去甲肾上腺素的释放减少，进而发挥阻断疼痛信号传递的功效；除以上效用外，右美托咪定还能发挥遏制交感神经活性的作用，从而维持机体血流平稳，发挥镇静及抗焦虑作用[27]。

手术创伤、麻醉、术后疼痛等刺激导致大量儿茶酚胺、细胞因子、肾上腺皮质激素释放，加上老年患者自身免疫力低下，常合并多种基础性疾病，在上述刺激下更容易出现强烈的应激反应，表现为全身炎性反应及氧化应激[28]。IL-6 是早期促炎细胞因子之一 [29]，hs-CRP、TNF-α 是早期炎症反应敏感指标，监测 IL-6、hs-CRP、TNF-α 浓度可有效反映患者机体炎症反应程度。MDA、T-AOC、SOD 均是反映氧化应激程度的常见指标，其中机体损伤程度越大，SOD 消耗越严重[30]；MDA 是脂质过氧化的最终产物，可间接反映组织中氧自由基含量[31]；T-AOC 是机体抗氧化物质及对抗过氧化损伤能力的总和 [32]。本研究结果发现，相对于舒芬太尼镇痛，右美托咪定复合地佐辛静脉镇痛可减轻机体氧化应激程度，降低机体炎性反应。这可能与右美托咪定可降低交感神经系统活性，抑制免疫细胞损伤应答反应有关。国外有报道显示右美托咪定可有效降低围术期炎症反应，发挥对脏器的保护作用[33]。另一方面，POCD 近年来逐渐引起了临床工作者的关注，关于 POCD 的具体发病原理，目前尚不清楚，但既往研究表明应激反应、全身炎症反应、过度磷酸化均在 POCD 的发展过程中参与重要作用[34]。本次结果提示右美托咪定复合地佐辛静脉镇痛可发挥保护机体认知功能的作用，患者术后 POCD 的发生率明显降低。

综上所述，与舒芬太尼相比，在地佐辛静脉镇痛基础上，加以右美托咪定，可在老年腹腔镜胆囊切除术后患者中取得较好镇静、镇痛效用，可减轻其认知功能损害、氧化应激及炎性反应，且不增加不良反应发生率。

参 考 文 献（References）

[1] 高峻峰，雷义高，秦小杰，等. 全身麻醉联合硬膜外麻醉在腹腔镜胆囊切除术高血压患者中的应用效果观察 [J]. 现代生物医学进展，2020, 20(7): 1355-1359

[2] Kim SS, Donahue TR. Laparosco pic Cholecystectomy [J]. JAMA, 2018, 319(17): 1834

[3] Lyu Y, Cheng Y, Li T, et al. Laparoscopic common bile duct exploration plus cholecystectomy versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy for cholecystocholedocholithiasis: a meta-analysis[J]. Surg Endosc, 2019, 33(10): 3275-3286

[4] Wakabayashi G, Iwashita Y, Hibi T, et al. Tokyo Guidelines 2018: surgical management of acute cholecystitis: safe steps in laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis (with videos)[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2018, 25(1): 73-86

[5] Strasberg SM. A three-step conceptual roadmap for avoiding bile duct injury in laparoscopic cholecystectomy: an invited perspective review [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2019, 26(4): 123-127

[6] Friis C, Rothman JP, Burcharth J, et al. Optimal Timing for Laparoscopic Cholecystectomy After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Systematic Review [J]. Scand J Surg, 2018, 107(2): 99-106

[7] 冷燕，杨娜，陈月梅. 高原地区腹腔镜胆囊切除术患者全身麻醉的临床分析研究[J].实用医院临床杂志，2020, 17(4): 155-157

[8] van de Donk T, Ward S, Langford R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sublingual sufentanil for postoperative pain management[J]. Anaesthesia, 2018, 73(2): 231-237

[9] 韩结萍，陈雪娇. 地佐辛超前镇痛在腹腔镜胆囊切除术中的应用[J]. 中国药物与临床，2020, 20(9): 1510-1511

[10] Lee S. Dexmedetomidine: present and future directions [J]. Korean J Anesthesiol, 2019, 72(4): 323-330

[11] Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, et al. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists[J]. Reg Anesth Pain Med, 2018, 43(5): 521-546

[12] Faiz KW. VAS--visual analog scale [J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2014, 134(3): 323

[13] Poropat F, Cozzi G, Magnolato A, et al. Teaching pain recognition through art: the Ramsay-Caravaggio sedation scale [J]. Ital J Pediatr, 2018, 44(1): 20

[14] Trivedi D. Cochrane Review Summary: Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations [J]. Prim Health Care Res Dev, 2017, 18(6): 527-528

[15] 张雯，解康杰，方军. 术后认知功能障碍诊断方法进展 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志，2015, 36(11): 1023-1027

[16] Yang DJ, Lu HM, Guo Q, et al. Timing of Laparoscopic Cholecystectomy After Mild Biliary Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2018, 28(4): 379-388

[17] Coelho JCU, Dalledone GO, Domingos MF, et al. Results of laparoscopic cholecystectomy in the elderly. Resultado da colecistectomia laparoscópica em idosos[J]. Rev Col Bras Cir, 2018, 45(5): e2020

[18] Silverstein A, Costas-Chavarri A, Gakwaya MR, et al. Laparoscopic Versus Open Cholecystectomy: A Cost-Effectiveness Analysis at Rwanda Military Hospital[J]. World J Surg, 2017, 41(5): 1225-1233

[19] Kapoor I, Prabhakar H, Mahajan C. Postoperative Cognitive Dysfunction[J]. Indian J Crit Care Med, 2019, 23(Suppl 2): S162-S164

[20] 张诚章，李振威. 颌面部骨折内固定术后 PCIA 应用不同镇痛剂量舒芬太尼的镇痛、镇静效果及不良反应观察[J]. 河北医科大学学报，2020, 41(7): 819-823

[21] Vendruscolo JCM, Tunstall BJ, Carmack SA, et al. Compulsive-Like Sufentanil Vapor Self-Administration in Rats [J]. Neuropsychopharmacology, 2018, 43(4): 801-809

[22] 张之翠，吴仕华，珍吉. 高海拔地区腹腔镜胆囊切除术后地佐辛镇痛的效果及安全性观察 [J]. 药物不良反应杂志，2019, 21(5): 360-365

[23] 张小波. 地佐辛在疼痛治疗中的成瘾风险及其防治方法[J].中国药物依赖性杂志，2020, 29(1): 73-77

[24] Wang YH, Chai JR, Xu XJ, et al. Pharmacological Characterization of Dezocine, a Potent Analgesic Acting as a κ Partial Agonist and μ Partial Agonist[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 14087

[25] Sleigh JW, Vacas S, Flexman AM, et al. Electroencephalographic Arousal Patterns Under Dexmedetomidine Sedation[J]. Anesth Analg, 2018, 127(4): 951-959

[26] 毛丙荣. 右美托咪定联合地佐辛对开胸手术患者全身麻醉苏醒期躁动和炎性反应的影响[J].河北医药, 2016, 44(1):49-51

[27] Barends CR, Absalom A, van Minnen B, et al. Dexmedetomidine versus Midazolam in Procedural Sedation. A Systematic Review of Efficacy and Safety[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0169525

[28] Liang M, Chen Y, Zhu W, et al. Efficacy and safety of different doses of ropivacaine for laparoscopy-assisted infiltration analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A prospective randomized control trial[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(46): e22540

[29] Micić D, Lalić N, Djukić V, et al. Influence of IL-6, TNF-α and Hs-CRP on Insulin Sensitivity in Patients after Laparoscopic Cholecystectomy or Open Hernia Repair [J]. J Med Biochem, 2018, 37(3): 328-335

[30] 孙少华, 沈丰, 周文波, 等. 腹腔镜胆囊切除术对急性化脓性胆囊炎患者血清 SOD,MDA 及肝功能的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(14): 2736-2739

[31] 张祥飞, 薛玉荣, 崔鸿飞. 右美托咪定对老年腹腔镜胆囊切除术患者术后认知功能及脂质过氧化水平的影响[J]. 武汉大学学报(医学版), 2019, 40(6): 1000-1003

[32] Zhu Y, Dong Y, Wu L, et al. Changes of inflammatory mediators and oxidative stress indicators in children with Henoch-Schönlein purpura and clinical effects of hemoperfusion in the treatment of severe Henoch-Schönlein purpura with gastrointestinal involvement in children[J]. BMC Pediatr, 2019, 19(1): 409

[33] Sottas CE, Anderson BJ. Dexmedetomidine: the new all-in-one drug in paediatric anaesthesia? [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2017, 30(4): 441-451

[34] Evered LA, Silbert BS. Postoperative Cognitive Dysfunction and Noncardiac Surgery[J]. Anesth Analg, 2018, 127(2): 496-505

(上接第 3902 页)

[18] PEGTEL D M, GOULD S J. Exosomes [J]. Annu Rev Biochem, 2019, 88: 487-514

[19] LUDWIG N, WHITESIDE T L, REICHERT T E. Challenges in Exosome Isolation and Analysis in Health and Disease [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(19): 4684

[20] GE Q, ZHOU Y, LU J, et al. miRNA in plasma exosome is stable under different storage conditions [J]. Molecules, 2014, 19 (2): 1568-1575

[21] JAYASEELAN V P. Emerging role of exosomes as promising diagnostic tool for cancer [J]. Cancer Gene Ther, 2020, 27(6): 395-398

[22] ZOU X, LI M, HUANG Z, et al. Circulating miR-532-502 cluster derived from chromosome X as biomarkers for diagnosis of breast cancer [J]. Gene, 2020, 722: 144104

[23] SHARMA A, JOHNSON A. Exosome DNA: Critical regulator of tumor immunity and a diagnostic biomarker [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(3): 1921-1932

[24] JOYCE D P, KERIN M J, DWYER R M. Exosome-encapsulated microRNAs as circulating biomarkers for breast cancer [J]. Int J Cancer, 2016, 139(7): 1443-1448

[25] 靳雪芹, 刘水逸, 李晓怡, et al. miR-494 在乳腺癌中的表达及其临床意义[J].临床检验杂志, 2017(35): 828-831

[26] ZHAN M N, YU X T, TANG J, et al. MicroRNA-494 inhibits breast cancer progression by directly targeting PAK1 [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(1): e2529

[27] XIONG H, NI Z, HE J, et al. LncRNA HULC triggers autophagy via stabilizing Sirt1 and attenuates the chemosensitivity of HCC cells [J]. Oncogene, 2017, 36(25): 3528-3540

[28] ZHANG W, JIA J, LIU Z, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for Sepsis secondary to pneumonia diagnosed via Sepsis 3.0 [J]. BMC Pulm Med, 2019, 19(1): 93

[29] 王能, 王志宇, 张奉学, 等. 乳腺癌干细胞相关 miRNA 的高通量筛选及 miR-25 介导自噬对乳腺癌干细胞的调控作用 [J]. 医学综述, 2020, 026(004): 792-799

[30] 刘润奇, 高学忠, 罗锐娟. miRNA-135a-5p 在乳腺癌患者血清中的表达及其临床诊断效能[J]. 癌症进展, 2019, 017(011): 1328-1331