

麻醉对调节性T淋巴细胞表达和术后认知功能障碍的影响

石海霞¹,武 斌²,于建设¹,张 彤^{3*}

(1.内蒙古医科大学附属医院 麻醉科,内蒙古 呼和浩特 010050; 2.北京大学第三医院 麻醉科,北京 100191;
3.内蒙古医科大学附属医院 外科,内蒙古 呼和浩特 010050)

【摘要】目的 比较老年患者硬膜外联合全身麻醉和单纯全身麻醉对开腹结肠癌根治术调节性T淋巴细胞(Tregs)表达和术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)的影响。方法 选取2017年9月至2018年10月择期行开腹结肠癌根治术的100例老年患者,随机分为硬膜外联合全身麻醉组和全身麻醉组。麻醉诱导前、术后1 d检测CD4、CD25和CD27,并计算其在CD4+T淋巴细胞中的比例。术前及术后6 h、1 d、3 d、5 d采用简易智能评分评估认知功能。结果 两组术后1 d CD4+CD25+CD127-Tregs占CD4+T淋巴细胞的比例均较术前增加($P < 0.05$),与全身麻醉组相比,硬膜外联合全身麻醉组术后1 d的Tregs比例明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);术后各时点POCD发生率组间比较,硬膜外联合全身麻醉组低于单纯全身麻醉组,差异有统计学意义($P < 0.05$);组内根据是否发生POCD分层,术后第1 d未发生POCD患者中Tregs比例均低于发生POCD的患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 硬膜外联合全身麻醉可降低老年患者Tregs表达水平,并可降低老年患者开腹结肠癌根治术POCD发生率。

【关键词】麻醉;调节性T细胞;术后认知功能障碍;老年

中图分类号:R614.4

文献标识码:B

文章编号:2095-512X(2022)05-0491-05

根据世界卫生组织GLOBOCAN数据库全球范围数据报告,结直肠肿瘤在男性癌症中发病率排第三,在女性中排第二,2018年结直肠肿瘤患者新发病例有180万例,有近86.1万例患者死亡^[1]。对于老年患者,外科手术创伤会激活免疫反应,从而导致无菌性炎症反应和疼痛。尤其对于结肠区域,细菌广泛存留,此部位进行手术操作过程中,容易破坏肠道屏障的完整性,从而影响机体的免疫力^[2-4],延缓患者的康复。老年患者是围术期发生术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)的高危人群,术后表现为注意力下降及学习记忆、行为认知等方面的异常^[5],降低患者生活质量,并影响术后的早期康复。

调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)是一类特殊的CD4+T淋巴细胞亚群^[6],研究表明Tregs可以调节抗原递呈、调控炎症细胞的激活、减少炎症因子浸润、减轻血脑屏障破坏^[7]。目前,关于Tregs主要侧重其对免疫抑制的相关研究,而围术期任何危险因素均可导致全身急性炎症反应,造成老年脆弱的大脑中枢神经系统受损,POCD最重要的一个发

病机制就是免疫调节引起的炎症应激,造成术后学习下降、记忆错乱和人格改变等,所以硬膜外联合全身麻醉可抑制过度激活的炎症反应,以降低围术期Tregs的表达和POCD的发生率。

1 材料和方法

1.1 一般资料

选取2017年9月至2018年10月在我院诊断为结肠肿瘤并收治入院,择期行开腹肠道肿瘤根治性切除术的老年患者100例。男性57例,女性43例;年龄范围65~80岁,平均年龄(70.53 ± 3.01)岁。按随机数表法分为两组:硬膜外麻醉联合全身麻醉组和单纯全身麻醉组。前者术后采用术后硬膜外自控镇痛(patient controlled epidural analgesia, PCEA)方式,后者术后采用静脉自控镇痛(patient controlled intravenous analgesia, PCIA)方式。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 择期行开腹结肠癌根治术患者;ASA分级I~III级;术前患者完成简易智能评分

收稿日期:2021-11-08;修回日期:2022-11-13

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2017MS08107);内蒙古医科大学科技百万工程项目(YKD2020KJBW(LH))

第一作者:石海霞(1982-),女,博士,副主任医师。研究方向:认知功能。E-mail:haixia0403@163.com

*通信作者:张彤,男,博士,主任医师,硕士研究生导师。研究方向:腹部手术脏器保护。E-mail:13847132366@163.com

(mini-mental state examination, MMSE)且评分术前 MMSE 评分 ≥ 24 分;体质量异常在正常范围的 20% 以内;手术在 4 h 内完成。术前签署书面知情同意书,本项研究在开展前已经获得内蒙古医科大学伦理委员会审批通过。

1.2.2 排除标准 硬膜外麻醉禁忌证:凝血功能异常;伴有其他恶性肿瘤;结肠癌伴有远处转移;有颅脑外伤、脑卒中、脑出血病史及精神疾病;免疫系统疾病;嗜酒史;肝肾功能不全;心血管、肺部严重疾病;无法配合完成简易智能评分;术后疼痛评分 > 5 分。

1.3 麻醉方法

1.3.1 麻醉管理 术前外科常规灌肠处理,禁食禁饮 8 h。患者入室后行常规心电图、脉搏血氧饱和度(SpO_2),局麻下行左侧桡动脉监测有创动脉压(ABP),颈内静脉穿刺置管监测中心静脉压(CVP),连接脑电双频谱(bispectral index, BIS)监测术中麻醉深度。硬膜外麻醉联合全身麻醉组患者左侧卧位下行 $L_1 \sim L_2$ 椎间隙硬膜外麻醉穿刺置管,向上留置硬膜外导管深度为 3~4 cm,妥善固定后患者取平卧位,经硬膜外导管注入试验剂量 2%利多卡因 4 mL,无局麻药毒性反应(如头晕、耳鸣、口唇麻木等)及全脊麻,且测试硬膜外阻滞平面满意后,开始全麻静脉诱导。两组患者均依次静脉注射阿片类药物舒芬太尼 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、依托咪酯 0.3 mg/kg、罗库溴铵 0.6 mg/kg,罗库溴铵给药后 90 s 气管内插管行机械通气,监测并维持呼吸末二氧化碳分压在 35~45 mmHg,术中根据呼吸末二氧化碳分压和血气分析结果调整呼吸参数。两组患者均在术中静脉泵注瑞芬太尼、丙泊酚维持麻醉,按手术需求追加顺式阿曲库铵维持肌松作用,估计手术结束前 40 min 不予追加肌松药物。硬膜外联合全身麻醉组患者在静脉泵注瑞芬太尼、丙泊酚维持麻醉的同时,间隔 45 min 经硬膜外导管注入 0.5%罗哌卡因 6 mL。术中 BIS 维持在 40~60,并进行术中保温。术中患者有创平均动脉压低于或高于术前基础值的 20%时,静脉注射或泵注血管活性药。术毕生命体征稳定,完成清醒拔管。

1.3.2 术后镇痛 术后所有患者均采用自控镇痛 48 h。硬膜外联合全身麻醉组选用 PCEA 镇痛模式,舒芬太尼 30 μg + 罗哌卡因 375 mg 稀释到 250 mL,背景剂量:5 mL/h,单次自控量 3 mL,锁定时间 15 min。单纯全身麻醉组选用 PCIA 镇痛模式,舒芬太尼浓度为 1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}$,设定背景剂量 2 mL/h,单次自控量 2 mL,锁定时间 10 min,术后镇痛 48 h。

1.4 观察指标

1.4.1 检测 CD4、CD25 和 CD27,并计算其在 CD4+T 淋巴细胞中的比例 分别于麻醉诱导前和术后第 1 d,采用肝素抗凝试管采集静脉血样,流式细胞仪检测分析 CD4+CD25+CD127-Tregs 的表达情况,并计算其占 CD4+T 淋巴细胞的比例。

1.4.2 POCD 的评估 分别于术前 1 d 及术后 6 h、术后 1 d、3 d、5 d 采用简易智能评分(mini-mental state examination, MMSE)评估认知功能。评分内容包括记忆力、注意力、定向力、语言、理解、计算能力等,满分为 30 分。术后 MMSE 评分较术前 MMSE 评分减少 2 分及以上即诊断为 POCD。两组患者在组内分层,分为发生 POCD 和未发生 POCD。

1.5 统计学方法

运用 SPSS 22.0 软件包分析处理数据,符合正态分布的定量资料数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料采用 [*n* (%)] 表示,采用 χ^2 检验或确切概率法进行分析。多个时点的差异比较采用重复测量方差分析。检验水准为 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 说明差异有统计学意义。

结合专业知识和 POCD 发病率,每组至少需要 45 名患者,有效率为 90%,I 型误差为 0.05。考虑到中途退出和失访,因此每组增加为 50 位患者,本研究共计 100 位患者。

2 结果

硬膜外联合全身麻醉组有 3 名患者因硬膜外操作或 PCEA 失败而排除本研究,最终两组共有 97 名患者完成研究。

2.1 一般资料

两组性别、年龄、BMI、受教育年限、术前 MMSE 评分和手术时间,组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);硬膜外联合全身麻醉组的麻醉药用量丙泊酚和瑞芬太尼明显降低,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 两组术后早期 POCD 发生率

术后 6 h、1 d、3 d、5 d 随访,硬膜外联合全身麻醉组 POCD 发生率明显低于全身麻醉组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表 1)。

2.3 实验室检测数据

2.3.1 Tregs 的检测 手术前 1 d 两组患者中 Tregs 比例差异无统计学意义($P > 0.05$);手术后第 1 d 硬膜外联合全身麻醉组 Tregs 比例显著低于单纯全身

麻醉组,差异有统计学意义($P < 0.05$);不同时间点Tregs的比例进行组内比较,手术后第1 d其比例均较术前有显著上升,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表2)。

表1 两组POCD发生率比较[n(%)]

组别	术后6 h	术后6 h	术后3 d	术后5 d
硬膜外联合全身麻醉组 (n = 47)	13(27.7)	10(21.3)	4(8.5)	2(4.3)
全身麻醉组 (n = 50)	25(50.0)	22(44.0)	12(24.0)	9(18.0)
χ^2	5.074	5.659	4.220	4.552
P	0.024	0.017	0.040	0.033

表2 CD4+CD25+CD127-Tregs占CD4+T淋巴细胞的的比例($\bar{x} \pm s$)

组别	术前	术后1d	t	P
硬膜外联合全身麻醉组 (n = 47)	2.43 ± 0.56	2.87 ± 0.73	-10.401	0.000
全身麻醉组 (n = 50)	2.47 ± 0.68	3.77 ± 0.87	6.061	0.000
t	0.589	5.672		
P	0.557	0.000		

2.3.2 根据POCD发生与否加以分层,比较两组患者Tregs比例的变化 根据是否发生POCD在两组中进行分层,将CD4+CD25+CD127-Tregs占CD4+T淋巴细胞中的比例在两组内不同时间进行比较,采用两样本t检验分析显示,术后第1 d未发生POCD患者中Tregs比例显著低于发生POCD患者($P < 0.05$)。硬膜外联合全身麻醉组POCD的为发生率21.3%(10/47),全身麻醉组中POCD的发生率为44.00%(22/50),(见表3)。

表3 POCD对两组患者Tregs比例的影响($\bar{x} \pm s$)

POCD	硬膜外联合全身麻醉组		全身麻醉组			
	例数	术前1 d	术后1 d	例数	术前1 d	术后1 d
有	10	2.17 ± 0.49	2.22 ± 0.45	22	2.35 ± 0.66	3.27 ± 0.75
无	37	2.49 ± 0.57	3.03 ± 0.69	28	2.61 ± 0.7	4.18 ± 0.75
t		-1.638	-3.500		-1.371	-4.279
P		0.108	0.001		0.177	0.000

3 讨论

有报道显示,全球每年行大手术的患者高达2.5亿人次,其中65岁以上的患者比例高达33%。开腹结肠癌根治术作为一类高发高危手术,任何一个危险因素,都可能引起术后并发症,进而影响患者的预后。术后认知功能障碍是老年人常见的并发症,其发生率在非心脏手术高达25%~40%。目前临

床多依据精神行为学量表评估术后认知功能。考虑到其实用性,临床多采用敏感性、特异性相对较高的MMSE、蒙特利尔量表(montreal cognitive assessment scale, MoCA)评估筛查POCD,但由于目前缺乏诊断POCD的金标准,国内外对于POCD的发生率报道会有所差异,文献报道POCD在术后发生率为17.1%~41.4%,之后发生率显著下降^[8]。POCD的发生与围术期应激和镇痛密切相关,POCD可造成患者生活质量下降,住院时间延长,并发症增加和经济负担加重,甚至可增加术后一年内的病死率,POCD与患者术后的转归息息相关。基于调节性T淋巴细胞与免疫功能的调控密切相关,免疫又和围术期应激关联,因此本研究拟探究调节性Tregs表达和早期POCD的关系。

影响认知功能另一个出发点是降低机体免疫反应水平^[9],调节性T细胞具备免疫抑制和免疫耐受作用。调节性T细胞表面高水平表达CD3+、CD8+、CD4+、CD25+、CD127-等。其中CD4+、CD25+被认为是调节性T细胞重要的分子标记物。因此本研究通过检测CD4+CD25+CD127-Tregs的表达,用以评估机体免疫功能,进而反映围术期应激水平的变化。Tregs对机体免疫应答等方面有一定的抑制作用,表明Tregs可以调节机体免疫平衡,从而缓解组织和器官的进一步损伤^[10]。Tregs通过细胞活化因子和信号通路的信号转导调节炎症细胞,发挥免疫调节作用。最新研究发现大脑存在淋巴管^[11],表明了大脑会产生神经炎症反应。在近年来的一项研究^[12]建立脑损伤模型观察到,伤后第1 d血清中炎症因子TNF- α 、IL-6和IL-1 β 水平增加,Tregs表达也随之增加。与此同时,抑炎因子TGF- β (transforming growth factor- β ,转化生长因子- β)、IL-10血清水平增加。在帕金森氏病和阿尔茨海默病大量的研究中,Tregs的免疫调节能力和调控炎症反应的作用已得到部分证实^[13]。Tregs可以减少中枢神经系统中炎症因子浸润、减轻血脑屏障破坏、分泌抗炎因子、调节抗原递呈、调控炎症细胞的激活。

围术期应激反应诱发的全身炎症反应会影响大脑中枢神经元功能和突触传递,使得患者容易发生POCD,但这也给我们提供了降低POCD的风险因素的策略,即尽可能降低围术期应激水平。研究表明椎管内麻醉可以阻断围术期伤害性应激反应经脊髓水平上行传导至大脑中枢,其具有良好的镇痛作用。硬膜外麻醉也是目前治疗或缓解疼痛最有效的方式。关于麻醉方式与POCD的研究层出不

穷,全麻联合硬膜外麻醉在老年肺癌患者行肺叶切除术中具有明显的优势,可减少术中全身麻醉药物的使用,降低POCD的发生率。本研究采用硬膜外联合全身麻醉最重要的原因是其可以显著降低静脉麻醉中麻醉药物的使用剂量。麻醉药物也会影响POCD的发生、发展。因为静脉麻醉药物经代谢进入大脑中枢,会干扰大脑中枢神经系统内神经递质的激活、传导、灭活过程,其受体的敏感性也随之降低,干扰突触间传递信息^[13]。在比较麻醉方式对老年患者POCD的影响中发现,椎管内麻醉相比较全身麻醉POCD的发生率低,使用全身麻醉可能会增加POCD的风险。在近期完成的一项老年患者行髋关节置换术中,硬膜外组POCD的发生率显著低于全身麻醉组,且在术后第1 d、第5 d观察比较血清中A β 、Tau蛋白含量,在同一时间点,全身麻醉组患者中A β 、Tau蛋白含量明显高于硬膜外组^[14]。在另外一项有关不同麻醉方式对结肠癌根治术患者POCD的影响的研究表明,全麻联合硬膜外麻醉组POCD发生率,术后第1 d、5 d同一时间点血清中IL-6、TNF- α 均显著低于全身麻醉组^[15]。本研究结果与以上研究结果一致。主要的机制可能是硬膜外麻醉阻断了通过神经根-脊髓上传到大脑中枢的应激反应,减少炎症因子的释放,而且显著减少了术中静脉麻醉药的使用剂量。该研究结果结合基础理论提示我们临床工作中,在麻醉方式的选择上,尤其对于老年患者行创伤性较大、手术时间较长的手术中,行硬膜外麻醉或者硬膜外联合全身麻醉会对患者的转归起到有益的作用。此外,本研究结果显示随着时间的推移术后POCD发生率逐渐降低,硬膜外联合全身麻醉组POCD发生率在术后6 h、1 d、3 d、5 d分别为27.7%、21.3%、8.5%、4.3%,而单纯全身麻醉组POCD发生率在术后6 h、1 d、3 d、5 d分别为50%、44%、24%、18%。虽然本研究未检测炎症因子的变化及分析炎症因子与Tregs表达的关系,但结果可见硬膜外联合全身麻醉组POCD发生率更低。可能与硬膜外麻醉和术后硬膜外自控镇痛显著降低围术期应激反应有关,今后值得进一步研究其机制。

本研究一般资料年龄、性别、BMI、受教育程度、术前MMSE评分、手术时间比较差异无统计学意义,具有可比性,但手术时间未严格限制,仅限定为4 h内,后续研究可以进一步明确,基于一般资料的可比性,使得不同麻醉方式对调节性T淋巴细胞表达和POCD的影响的结果具有比较意义。关于术后

POCD评估时间点的选择,结合文献查阅结果和主要的生化标记物炎症因子水平的表达情况,有文献^[28]支持,其选择术前1 d及术后6 h、12 h、2 d、3 d、5 d、1个月、3个月作为MMSE评估的时间点,因此本研究选择术后6 h、1 d、3 d、5 d采用MMSE作为POCD评估时间点。POCD的发生率在数月后降低,且不易随访,因此本研究未评估后期POCD发生率,只是观察了早期POCD发生情况。此外,机体受到创伤应激后4 h~6 h开始产生炎症反应,术后第1 d达高峰,此时机体正处于急性炎症反应时期,Tregs的表达开始逐渐增加,到术后第3 d可达峰值。所以选择术后第1 d测定CD4+CD25+CD127-Tregs占CD4+T淋巴细胞的比例也具有一定的合理性,但由于经费有限,术后3 d未检测Tregs在机体的表达情况。

硬膜外联合全身麻醉组CD4+CD25+CD127-Tregs占CD4+T淋巴细胞中的比例的表达水平显著低于单纯全身麻醉组,未发生POCD的患者Tregs比例显著低于发生POCD的患者,说明Tregs比例降低可能与降低应激反应相关。以上结果提示手术创伤导致机体产生炎症反应使得Tregs的表达增强,而Tregs通过调控加以平衡创伤给机体带来的急性炎症反应,从而减轻组织的进一步损伤,硬膜外联合全身麻醉可以减轻应激损伤,具体机制和趋势值需要今后进一步研究。尽管本研究观察到硬膜外自控镇痛的效果优于术后静脉自控镇痛,但未统计分析视觉模拟评分(visual analgesia scale, VAS)、镇痛药物追加情况及不良反应。

综上所述,全麻联合硬膜外麻醉Tregs的表达低于单纯全身麻醉,且可降低老年患者开腹结肠癌根治性切除术后认知功能障碍的发生率。

参考文献

- [1] Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al LFH, et al. Global, regional and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: a systematic analysis for the global burden of disease study[J]. *JAMA oncology*, 2018, 4(11): 1553-1568
- [2] 李瑶, 黄金莉, 黄娟, 等. 肠道菌群与肠道屏障互作在炎症性肠病中的作用研究进展[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2021, 30(1): 10-15
- [3] 赵小玲, 郑吉敏, 杜季康. 肠道菌群与自身免疫性肝病的研究进展[J]. *临床荟萃*, 2021, 36(6): 574-576
- [4] 李宝悦, 卜祥点, 陈文轩, 等. 炎症性肠病发病机制和诊疗研究现状: miRNAs与肠道免疫和屏障功能[J]. *胃肠病学*, 2020, 25(11): 687-691

(下转第498页)

于中间代谢型和慢代谢型。

美国克利夫兰州立大学 Stanley Hazen 教授团队最新发表在国际权威期刊《美国心脏杂志》的研究^[13]表明:经常吃红肉(包括猪肉、牛肉、羊肉)可以使体内氧化三甲胺(TMAO)水平显著升高,而高水平的TMAO与心血管疾病风险增加密切相关。内蒙古地区饮食结构多牛羊肉、少蔬菜及膳食纤维,同时该地区盛产含有高盐成分的牛羊肉干使民众盐分摄入量过高。全球首个国家级心血管疾病防控综合指数体系——《中国心血管健康指数(2017)》显示^[14],内蒙古地区血管疾病的防控压力很大,应提高对慢性疾病高危因素的干预及药物的合理应用。因此针对我区行PCI术的ACS疾病患者早期进行CYP2C19基因检测是十分有必要的,可提前预估氯吡格雷抵抗风险,进而制定科学指导策略。

参考文献

- [1]Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the european society of cardiology (ESC) and of the european association for cardio-thoracic surgery (EACTS) [J]. Eur Heart J, 2018, 39(3):213-260
- [2]Medina HJN. 3480 association of clopidogrel resistance determinants and MACE occurrence in peripheral arterial disease[J]. J Clin Transl Sci, 2019, 3(s1):34
- [3]Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel[J]. N Engl J Med, 2009, 360(4):354-362
- [4]Bauer T, Bouman HJ, Werkum JW, et al. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2011, 343(7819):353
- [5]Botton MR, Whirl CM, Del TA, et al. Pharm var gene focus: CYP2C19[J]. Clin Pharmacol Ther, 2021, 109(2):352-366
- [6]韩雅玲. 抗血小板药物治疗反应多样性临床检测和处理的专家建议[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(12):986-991
- [7]杨丽霞, 郭瑞威. ACS患者急诊PCI治疗的挑战和对策[J]. 中华医学信息导报, 2018, 33(22):19
- [8]Claassens MF, Gerrit JA, Bergmeijer TO, et al. A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI[J]. N Engl J Med, 2019, 381(17):1621-1631
- [9]中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(5):432-454
- [10]Mehta SR, Bailey KR, Cantor WJ, et al. 2018 canadian cardiovascular society/canadian association of interventional cardiology focused update of the guidelines for the use of antiplatelet therapy[J]. Can J Cardiol, 2018, 34(3):214-233
- [11]Liang ZY, Han YL, Zhang XL, et al. The impact of gene polymorphism and high on-treatment platelet reactivity on clinical follow-up: outcomes in patients with acute coronary syndrome after drug-eluting stent implantation[J]. EuroIntervention, 2013, 9(3):316-327
- [12]Li C, Zhang L, Wang H, et al. Gene variants in responsiveness to clopidogrel have no impact on clinical outcomes in Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention—a multicenter study[J]. Int J Cardiol, 2017, 240:360-366
- [13]Tang W, Li XS, Wu Y, et al. Plasma trimethylamine N-oxide (TMAO) levels predict future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals in the EPIC-Norfolk prospective population study[J]. Am Heart J, 2021, 236(6):80-86
- [14]葛均波.《中国心血管健康指数(2017)》带来的提示[J]. 家庭用药, 2017, 12(10):6-7
- [5]李广黔, 范丹. 术后认知功能障碍与中枢神经炎症相关机制研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(1):195-198
- [6]李旭辉, 肖炜明. T细胞和B细胞及其细胞因子在炎症性肠病中的作用研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(2):209-213
- [7]杨雅杰, 方浩. Tregs通过调节脑内神经炎症而影响认知功能[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(7):639-644
- [8]Lijia Z, Zhao S, Wang X, et al. A self-propelling cycle mediated by reactive oxide species and nitric oxide exists in LPS-activated microglia[J]. Neurochemistry International, 2012, 61(7):1220-1230
- [9]王新辉, 陈雪梅, 许丹阳. 不同麻醉方式对老年肺癌患者术后MMSE评分、细胞免疫、血清S100β、NSE水平的影响[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(6):935-939
- [10]郭鹏, 张含, 李长菲, 等. Toll样受体通路调节Tregs功能的研究进展[J]. 生物工程学报, 2020, 36(9):1701-1712
- [11]叶文睿, 范凡, 刘志雄. 大脑淋巴系统的概览及临床意义[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(6):650-655
- [12]Ono M, Joshi B, Brady K, et al. Risks for impaired cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass and postoperative stroke[J]. British Journal of Anaesthesia, 2012, 109(3):391-398
- [13]刘斌. 炎症微环境的免疫调控与血管重构分子机制的研究[D]. 济南: 山东大学, 2020
- [14]郭晓丽, 蒋敏, 李海波, 等. 不同麻醉方法对老年患者髋关节置换术后认知功能障碍的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 26(26):5106-5108
- [15]李鄂安, 张颖妍, 余文凯, 等. 全身麻醉联合硬膜外阻滞对腹腔镜结肠癌根治术患者POCD的影响[J]. 中国现代普通外科进展, 2016, 19(7):519-522

(上接第494页)