

丁苯酞对非体外循环冠脉搭桥手术术后认知功能的影响

孙晓丽¹, 高俊琼¹, 贾长新², 段梅¹, 仇伯珏¹, 王士雷^{2*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2022年7月1日; 录用日期: 2022年7月28日; 发布日期: 2022年8月4日

摘要

目的: 观察丁苯酞对非体外循环冠脉搭桥手术术后认知功能的影响。方法: 选取2021年7月~2022年2月于青岛大学附属医院择期进行非体外循环冠脉搭桥手术的患者80例, ASA分级为II~III级, 随机分为丁苯酞组和对照组, 各40例。丁苯酞组在常规全身麻醉基础上于麻醉诱导后15分钟开始静脉滴注丁苯酞氯化钠注射液50 mg, 对照组在常规全身麻醉基础上于麻醉诱导后15分钟开始静脉滴注等容量生理盐水。检测两组患者术前1天与术后1天、3天血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、S-100 β 蛋白和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平, 并采用简易精神状态评价量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估病人认知功能。结果: 2组患者外周血肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、S-100 β 蛋白、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平在术后1天和术后3天均较术前有不同程度的升高($P < 0.05$); 丁苯酞组外周血肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、S-100 β 蛋白和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平在术后1天和术后3天均明显低于对照组($P < 0.05$); 丁苯酞组术后1天、3天MMSE和MoCA评分明显高于对照组; 丁苯酞组术后认知功能障碍的发生率为17.5%, 对照组术后认知功能障碍的发生率为55%, 丁苯酞组术后认知功能障碍的发生率明显低于对照组($P < 0.05$)。结论: 丁苯酞能改善非体外循环冠脉搭桥病人术后认知功能, 降低术后认知功能障碍的发生率, 其机制可能与减轻机体炎症反应有关。

关键词

丁苯酞, 术后认知功能障碍, 冠状动脉搭桥手术

Effect of Butylphthalide on Cognitive Function after Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery

Xiaoli Sun¹, Junqiong Gao¹, Changxin Jia², Mei Duan¹, Bojue Qiu¹, Shilei Wang^{2*}

*通讯作者 E-mail: wshlei@aliyun.com

文章引用: 孙晓丽, 高俊琼, 贾长新, 段梅, 仇伯珏, 王士雷. 丁苯酞对非体外循环冠脉搭桥手术术后认知功能的影响[J]. 临床医学进展, 2022, 12(8): 7097-7103. DOI: 10.12677/acm.2022.1281022

¹Qingdao University Medical College, Qingdao Shandong²The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao ShandongReceived: Jul. 1st, 2022; accepted: Jul. 28th, 2022; published: Aug. 4th, 2022

Abstract

Objective: To observe the effect of butylphthalide on cognitive function after off-pump coronary artery bypass surgery. **Methods:** A total of 80 patients selected for off-pump coronary artery bypass surgery in The Affiliated Hospital of Qingdao University from July 2021 to February 2020 were selected, with American Society of Anesthesiologists (ASA) II-III, and randomly divided into butylphthalide group and control group, with 40 patients in each group. In the butylphthalide group, intravenous infusion of butylphthalide sodium chloride injection 50 mg was started 15 minutes after induction of anesthesia on the basis of conventional general anesthesia, while in the control group, intravenous infusion of isovolume normal saline was started 15 minutes after induction of anesthesia on the basis of conventional general anesthesia. Serum levels of tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), S-100 β protein and neuron specific enolase (NSE) in 2 groups were detected 1 day before surgery, 1 day after surgery and 3 days after surgery. Cognitive function was assessed by Mini Mental Status Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA). **Results:** The levels of tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), S-100 β protein and neuron specific enolase (NSE) in peripheral blood of 2 groups were increased 1 and 3 days after surgery compared with those before surgery ($P < 0.05$). The levels of tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), S-100 β protein and neuron specific enolase (NSE) in peripheral blood of butylphthalide group were significantly lower than those of control group 1 and 3 days after surgery ($P < 0.05$). MMSE and MoCA scores of butylphthalide group were significantly higher than those of control group at 1 and 3 days after operation. The incidence of postoperative cognitive dysfunction was 17.5% in the butylphthalide group and 55% in the control group, and the incidence of postoperative cognitive dysfunction in the butylphthalide group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Butylphthalide can improve postoperative cognitive function and reduce the incidence of postoperative cognitive dysfunction in patients with off-pump coronary artery bypass grafting, and the mechanism may be related to the reduction of inflammatory response.

Keywords

Butylphthalide, Postoperative Cognitive Dysfunction, Coronary Artery Bypass Surgery

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

术后认知功能障碍(Postoperative cognitive dysfunction, POCD)是冠状动脉旁路移植术(Coronary artery bypass grafting, CABG)术后最常见的并发症之一, 主要特征为手术后出现精神活动、人格、社交活动以及认知能力等功能的变化, 临床表现为记忆受损、认知功能减退、焦虑、人格的改变以及精神错乱, 严重影响患者术后的生活质量。丁苯酞是从食用植物芹菜籽中提取的有效成分, 目前广泛应用于急性脑卒中的治疗中。已有动物实验证明, 丁苯酞可以通过减轻氧化应激损伤而改善脑缺血大鼠的认知功能[1],

但尚无临床实验证明丁苯酞对患者术后认知功能的影响。本实验旨在观察丁苯酞对改善非体外循环冠脉搭桥患者术后认知功能的影响，以提高患者术后生活质量。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选择我院 2021 年 7 月至 2022 年 2 月于非体外循环下行冠脉搭桥手术的患者 80 例为研究对象。随机分为两组，丁苯酞组(实验组) (n = 40)和对照组(n = 40)。两组患者在年龄、性别、ASA 分级和术前合并基础疾病等指标方面无显著差异(均 $P > 0.05$)，见表 1。

Table 1. Comparison of general conditions between the experimental group and the control group

表 1. 实验组与对照组一般情况比较

组别	年龄/(岁)	性别		合并症/[例(%)]	
		男	女	高血压	糖尿病
实验组(n = 40)	66.98 ± 6.09	17	23	10 (25)	8 (20)
对照组(n = 40)	64.70 ± 8.75	22	18	9 (22.5)	10 (25)
检验值	t = 0.101	$\chi^2 = 1.251$		0.069	0.287
p 值	0.920	0.371		0.793	0.790

2.2. 纳入及排除标准

纳入标准：① ASA 分级 II~III 级；② 术前认知功能正常(简易精神状态量表(MMSE)评分 ≥ 27 分)；③ 年龄 55~75 岁。

排除标准：① 有长期饮酒史；② 有脑血管、神经肌肉、内分泌系统、精神疾病史；③ 既往有心脏手术病史的患者；④ 文盲或文化程度难以完成评估问卷的患者。

本实验经本院医学伦理委员会批准后开展，患者及家属已知晓研究内容并签署知情同意书。

2.3. 麻醉方法

患者进入手术室后建立静脉通路，监测心电图、心率、脉搏氧饱和度和有创血压。两组患者均采用丙泊酚 1 mg/kg、依托咪酯 0.3 mg/kg、咪达唑仑 0.05 mg/kg、苯磺顺阿曲库铵 0.3 mg/kg、舒芬太尼 1 μ g/kg 进行麻醉诱导。待患者意识消失药物完全起效后经口明视气管内插管，调整呼吸机参数潮气量 6~7 mL/kg、呼吸频率 12~16/min、吸呼比 1:1.5~2，维持呼气末 CO_2 在 35~45 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。行右侧颈内静脉穿刺，置入三腔静脉导管用于测定中心静脉压及泵注血管活性药物。静脉持续泵注丙泊酚 4~12 mg/kg/h、苯磺顺阿曲库铵 0.1 mg/kg/h，根据需要间断静脉注射舒芬太尼。术中监测脑电双频指数(BIS)并维持 BIS 位于 40~60 之间。丁苯酞组于麻醉诱导后 15 分钟开始静脉滴注丁苯酞氯化钠注射液 50 mg，对照组于麻醉诱导后 15 分钟开始静脉滴注等容量生理盐水。于取完乳内动脉后经颈内静脉注射肝素 1 mg/kg，测定激活全血凝固时间(active clotting time, ACT)达 300 s 后开始冠脉搭桥手术。

2.4. 观察指标

术中记录两组患者于 T0 (麻醉诱导前)、T1 (开胸前)、T2 (搭前降支)、T3 (搭后降支)、T4 (缝皮前)五个时间点的心率(HR)、平均动脉血压(MAP)、中心静脉压(CVP)、脑电双频指数(BIS)值。术前 1 天、术后 1、3 天给予患者简易精神状态量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分并抽取静脉血，用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、S100 β 蛋白、血清神经元

特异性烯醇化酶(NSE)水平。

2.5. 术后认知功能障碍(POCD)诊断标准

术后任意一次 MMSE 评分量表评分比术前低 2 分, 即认为术后发生 POCD。

2.6. 统计学方法

应用 IBM SPSS23.0 统计学软件进行数据处理。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以率(%)表示, 比较采用 χ^2 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组患者手术过程信息比较

两组患者在不同时间点(T0-T4)的生命体征(HR、MAP、CVP、BIS)及手术时间差异均无统计学意义(均 P > 0.05, 见表 2)。

Table 2. Comparison of perioperative vital signs between experimental group and control group ($\bar{x} \pm s$)

表 2. 实验组与对照组围手术期生命体征比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	HR(次/min)	MAP(mmHg)	CVP(mmHg)	BIS	手术时间(min)
实验组(n = 40)	T0	69.68 \pm 7.26	92.95 \pm 10.37	7.90 \pm 1.98	97.2 \pm 1.20	
	T1	58.25 \pm 5.71	83.40 \pm 8.59	8.07 \pm 1.36	52.22 \pm 4.10	
	T2	68.67 \pm 7.29	83.67 \pm 9.37	9.20 \pm 1.30	49.12 \pm 2.93	207.46 \pm 17.92
	T3	76.87 \pm 6.85	83.50 \pm 5.23	11.72 \pm 2.34	46.72 \pm 3.65	
	T4	75.85 \pm 5.50	84.95 \pm 4.88	7.95 \pm 1.82	49.12 \pm 3.06	
对照组(n = 40)	T0	67.28 \pm 8.17	93.50 \pm 13.14	7.62 \pm 2.15	97.10 \pm 1.00	
	T1	58.72 \pm 8.80	84.40 \pm 11.32	7.82 \pm 2.46	51.35 \pm 2.96	
	T2	67.87 \pm 9.29	86.30 \pm 9.915	9.07 \pm 2.34	48.97 \pm 3.15	206.31 \pm 14.78
	T3	74.07 \pm 9.40	86.75 \pm 10.10	11.45 \pm 2.85	47.47 \pm 2.77	
	T4	74.10 \pm 9.04	83.70 \pm 6.695	8.90 \pm 2.68	49.52 \pm 2.84	

3.2. 两组血清 TNF- α 、IL-6、S-100 β 蛋白、NSE 水平比较

两组患者术前 1 天 TNF- α 、IL-6、S-100 β 蛋白、NSE 水平差异均无统计学意义(均 P > 0.05)。与术前 1 天相比, 两组患者在术后 1 天和术后 3 天的 TNF- α 、IL-6、S-100 β 蛋白、NSE 水平显著升高, 差异有统计学意义(均 P < 0.05, 见表 3、表 4)。在术后 1 天和术后 3 天, 实验组与对照组相比, 实验组的 TNF- α 、IL-6、S-100 β 蛋白、NSE 水平均降低, 差异有统计学意义(均 P < 0.05, 见表 3、表 4)。

Table 3. Comparison of TNF- α and IL-6 between experimental group and control group at different time points (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

表 3. 实验组与对照组不同时间点 TNF- α 、IL-6 比较(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α			IL-6		
	术前 1 天	术后 1 天	术后 3 天	术前 1 天	术后 1 天	术后 3 天
实验组(n = 40)	23.52 \pm 1.97	42.84 \pm 6.72 ^{*†}	29.93 \pm 6.66 ^{*†}	16.56 \pm 2.24	27.43 \pm 4.52 ^{*†}	20.90 \pm 5.12 ^{*†}
对照组(n = 40)	22.95 \pm 2.13	48.13 \pm 7.77 [*]	36.66 \pm 7.67 [*]	17.75 \pm 3.31	34.12 \pm 5.76 [*]	28.19 \pm 5.47 [*]

注: 与术前 1 天相比, ^{*}P < 0.05; 术后 1 天和术后 3 天, 实验组与对照组相比, [†]P < 0.05。

Table 4. Comparison of S-100 β and NSE between experimental group and control group at different time points (ng/L, $\bar{x} \pm s$)**表 4.** 实验组与对照组不同时间点 S-100 β 、NSE 比较(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	S-100 β			NSE		
	术前 1 天	术后 1 天	术后 3 天	术前 1 天	术后 1 天	术后 3 天
实验组(n = 40)	0.17 \pm 0.05	0.26 \pm 0.12 ^{*†}	0.20 \pm 0.08 ^{*†}	0.15 \pm 0.06	0.21 \pm 0.11 ^{*†}	0.16 \pm 0.08 ^{*†}
对照组(n = 40)	0.15 \pm 0.03	0.40 \pm 0.13 [*]	0.31 \pm 0.13 [*]	0.14 \pm 0.04	0.34 \pm 0.11 [*]	0.29 \pm 0.18 [*]

注：与术前 1 天相比，^{*}P < 0.05；术后 1 天和术后 3 天，实验组与对照组相比，[†]P < 0.05。

3.3. 两组 MMSE、MoCA 评分及 POCD 发生率比较

两组患者术前 1 天 MMSE 和 MoCA 评分差异无统计学意义(P > 0.05)。与术前 1 天相比，两组患者在术后 1 天和术后 3 天的 MMSE 和 MoCA 评分显著降低，差异有统计学意义(均 P < 0.05)。在术后 1 天和术后 3 天，实验组与对照组相比，实验组的 MMSE 和 MoCA 评分显著高于对照组，差异有统计学意义(均 P < 0.05，见表 5、表 6)。实验组术后认知功能障碍发生率为 17.5% (7/40)，对照组术后认知功能障碍发生率为 55% (22/40)，差异有统计学意义($\chi^2 = 12.17$, P = 0.000)。

Table 5. Comparison of MoCA scores between the experimental group and the control group before and after surgery (scores, $\bar{x} \pm s$)**表 5.** 实验组与对照组手术前后 MoCA 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	总分			记忆力		
	术前 1 天	术后 1 天	术后 3 天	术前 1 天	术后 1 天	术后 3 天
实验组(n = 40)	28.28 \pm 0.75	26.37 \pm 1.25 ^{*†}	26.90 \pm 1.35 ^{*†}	5.77 \pm 0.42	5.40 \pm 0.74 ^{*†}	5.55 \pm 0.64 ^{*†}
对照组(n = 40)	28.10 \pm 0.63	24.97 \pm 1.64 [*]	25.32 \pm 1.65 [*]	5.82 \pm 0.38	4.55 \pm 0.78 [*]	5.03 \pm 0.80 [*]
组别	注意力			执行能力		
	术前 1 天	术后 1 天	术后 3 天	术前 1 天	术后 1 天	术后 3 天
实验组(n = 40)	6.80 \pm 0.41	5.85 \pm 0.58 ^{*†}	6.15 \pm 0.62 ^{*†}	4.95 \pm 0.22	4.10 \pm 0.55 ^{*†}	4.50 \pm 0.51 ^{*†}
对照组(n = 40)	6.68 \pm 0.47	5.20 \pm 0.85 [*]	5.65 \pm 0.89 [*]	4.85 \pm 0.36	4.80 \pm 0.76 [*]	4.15 \pm 0.12 [*]

注：与术前 1 天相比，^{*}P < 0.05；术后 1 天和术后 3 天，实验组与对照组相比，[†]P < 0.05。

Table 6. Comparison of MMSE score and POCD incidence between the experimental group and the control group before and after operation**表 6.** 实验组与对照组手术前后 MMSE 评分和 POCD 发生情况比较

组别	MMSE 评分(分, $\bar{x} \pm s$)			POCD/[例(%)]
	术前 1 天	术后 1 天	术后 3 天	
实验组(n = 40)	29.30 \pm 0.723	28.12 \pm 1.399 ^{*†}	28.67 \pm 0.997 ^{*†}	7(17.5)
对照组(n = 40)	29.10 \pm 0.632	26.40 \pm 1.918 [*]	27.32 \pm 1.141 [*]	22(55)

注：与术前 1 天相比，^{*}P < 0.05；术后 1 天和术后 3 天，实验组与对照组相比，[†]P < 0.05。

4. 讨论

老年患者因为器官功能退化、血管条件差等问题，极易发生围术期并发症，尤其是脑缺血缺氧性并

发病。据报道,老年患者术后发生 POCD 的概率高达 10% [2],而心脏手术术后 1 周 POCD 的发生率更是高达 30%~60% [3]。如何减少术后认知功能障碍的发生,一直是研究的热点。

丁苯酞由食用植物芹菜籽中提取,主要成分为消旋体-3-正丁基苯酞。已有动物实验研究证明[4],丁苯酞能够抑制因应激反应引起的神经细胞内钙离子的升高,在改善脑缺血、促脑缺血后神经功能恢复等方面有明显效果。李剑敏等[5]学者的研究表明,丁苯酞可以降低外伤导致的蛛网膜下腔出血患者血清炎症因子水平,改善脑循环、保护脑功能。丁苯酞还可以改善神经细胞的能量代谢,保护线粒体,减轻认知功能区脑细胞损伤,改善患者的认知功能[6]。

POCD 的发生机制目前尚不明确,目前研究[7] [8] [9] [10] [11]认为,高龄、手术时间长、受教育水平低和术前合并的基础疾病是其发生的危险因素。

ZHANG X 等[12]学者的研究表明,神经系统炎症反应特别是中枢神经系统炎症反应与术后认知功能障碍的发生密切相关。手术和麻醉引起的机体组织损伤可诱发外周炎症反应,导致机体释放大量炎症因子,并通过血脑屏障进入中枢神经系统引发中枢神经系统炎症反应,导致术后认知功能障碍。心脏手术由于创伤大而更容易引起机体的炎性反应,从而释放大量的细胞炎症因子,引起中枢神经系统炎症反应,导致 POCD 的发生[13]。研究证明[14],术后认知功能障碍的患者血液中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)以及白细胞介素-6 (IL-6)等细胞炎症因子明显增高。本实验结果显示:丁苯酞组患者术后 1 天、3 天血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)水平与对照组相比明显降低($P < 0.05$),表明丁苯酞可有效降低机体因手术和麻醉刺激引起的中枢神经系统炎症反应,对神经系统有一定的保护作用,减轻 POCD 的发生率。

S-100 β 蛋白是一种主要由中枢神经系统星形胶质细胞分泌的酸性钙离子结合蛋白,当中枢神经系统受损时血清 S-100 β 表达水平随之上升。中枢神经系统受损时,S-100 β 蛋白水平能够预测术后认知功能障碍的发生[15]。神经元特异性烯醇化酶(NSE)是一种特异性存在于神经元和神经内分泌细胞的可溶性蛋白酶,当神经元及神经内分泌细胞损伤后,神经细胞出现变性和坏死,从而释放 NSE,使得血清 NSE 水平出现明显升高,因此 NSE 可以灵敏反映神经损伤状况[16]。本实验结果显示:丁苯酞组患者术后 1 天、3 天血清 S-100 β 蛋白和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平与对照组相比明显降低($P < 0.05$),表明丁苯酞可减轻冠脉搭桥手术患者的中枢神经损伤,减少 POCD 的发生。

本研究中,丁苯酞组患者 POCD 发生率为 17.5%,与对照组(55%)相比具有明显差异。丁苯酞组患者术后 TNF- α 、IL-6、S-100 β 、NSE 水平较实验组明显降低,说明丁苯酞的使用能够减轻机体炎症反应和神经系统损伤,对改善术后认知功能障碍具有积极意义。而这一现象也与既往研究得出的丁苯酞可能减轻机体由于手术应激引起的神经细胞内钙离子的升高,改善脑缺血及循环不良,保护脑功能;并减轻机体由于手术应激产生中枢神经系统炎症反应的推测相吻合。

5. 结论

综上所述,非体外循环冠脉搭桥手术术后认知功能障碍发生率较高,丁苯酞可减轻手术过程中机体的炎症反应,并减轻围手术期脑损伤,降低冠脉搭桥手术术后认知功能障碍的发生率。

基金项目

山东省医药卫生科技发展计划(编号:202104110960)。

参考文献

[1] 赵万红,罗超,龚应霞,等.消旋丁苯酞对慢性脑缺血大鼠认知功能的影响及其生化机制研究[J].中华老年医学

- 杂志, 2014, 33(4): 412-415.
- [2] Bedford, P.D. (1955) Adverse Cerebral Effects of Anaesthesia on Old People. *The Lancet (London, England)*, **269**, 259-263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(55\)92689-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(55)92689-1)
- [3] Le, Y., Liu, S., Peng, M., *et al.* (2014) Aging Differentially Affects the Loss of Neuronal Dendritic Spine, Neuroinflammation and Memory Impairment at Rats after Surgery. *PLOS ONE*, **9**, e106837.
- [4] 张颖影, 国敏, 王颖喆, 等. 丁苯酞可提高低氧低糖后前脑神经元线粒体轴浆运输及末梢乙酰胆碱释放的实验研究[J]. 老年医学与保健, 2018, 24(4): 372-375+85.
- [5] 李剑敏, 孙亦明, 邱志华, 等. 丁苯酞对外伤性蛛网膜下腔出血患者脑循环及血清炎症因子水平的影响分析[J]. 中国实用医药, 2022, 17(2): 159-162.
- [6] 凌加平, 钱迅, 周健, 等. 丁苯酞联合尼莫地平治疗慢性脑供血不足的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(19): 86-87.
- [7] Jensen, B., Rasmussen, L.S. and Steinbrüchel, D.A. (2008) Cognitive Outcomes in Elderly High-Risk Patients 1 Year after Off-Pump versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. A Randomized Trial. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, **34**, 1016-1021. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.07.053>
- [8] Geng, Y.J., Wu, Q.H. and Zhang, R.Q. (2017) Effect of Propofol, Sevoflurane, and Isoflurane on Postoperative Cognitive Dysfunction Following Laparoscopic Cholecystectomy in Elderly Patients: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Anesthesia*, **38**, 165-171.
- [9] Feinkohl, I., Winterer, G., Spies, C.D., *et al.* (2017) Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Deutsches Arzteblatt International*, **114**, 110-117.
- [10] Reijmer, Y.D., Van Den Berg, E., Dekker, J.M., *et al.* (2012) Development of Vascular Risk Factors over 15 Years in Relation To Cognition: The Hoom Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, **60**, 1426-1433. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04081.x>
- [11] Guo, H., Tabara, Y., Igase, M., *et al.* (2010) Abnormal Nocturnal Blood Pressure Profile Is Associated with Mild Cognitive Impairment in the Elderly: The J-SHIP Study. *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, **33**, 32-36.
- [12] Zhang, X., Dong, H., Li, N., *et al.* (2016) Activated Brain Mast Cells Contribute to Postoperative Cognitive Dysfunction by Evoking Microglia Activation and Neuronal Apoptosis. *Journal of Neuroinflammation*, **13**, 127. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0592-9>
- [13] Levitt, T., Fugelsang, J. and Crossley, M. (2006) Processing Speed, Attentional Capacity, and Age-Related Memory Change. *Experimental Aging Research*, **32**, 263-295. <https://doi.org/10.1080/03610730600699118>
- [14] Terrando, N., Monaco, C., Ma, D., *et al.* (2010) Tumor Necrosis Factor-Alpha Triggers a Cytokine Cascade Yielding Postoperative Cognitive Decline. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**, 20518-20522. <https://doi.org/10.1073/pnas.1014557107>
- [15] 刘森, 郭园园, 胡敬, 等. 脑梗死后血管性痴呆患者血浆 Hcv、S100 β 蛋白水平变化及意义[J]. 山东医药, 2016, 56(29): 58-60.
- [16] 陈亚南, 王昌铭. 脂蛋白相关性磷脂酶和神经元特异性烯醇化酶在急性脑梗死患者中的动态变化及意义[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(3): 290-293.