

醒脑静介导 PI3K/AKT 信号通路影响老年患者术后认知功能的临床研究

吴俊山 张 铨

(福州总医院九五临床部麻醉科,福州,351100)

摘要 目的:观察醒脑静对下肢矫形手术的老年患者术后认知功能,探讨其基于脑脊液中 PI3K/AKT 信号通路的作用机制。方法:选取 2015 年 8 月至 2016 年 1 月我科收治的拟行下肢矫形手术 ASA I ~ II 级老年患者 90 例,随机分成对照组和观察组,每组 45 例。观察组在患者术毕清醒时注射醒脑静注射液 20 mL,对照组注射等量生理盐水。在术前 1 d 及术后 3 d,7 d 使用术后恢复质量评估(Physician Quality Reporting System,PQRS)量表新认知评价体系评估患者的认知功能水平。利用蛋白免疫印迹法检测蛛网膜下腔穿刺置管成功后(T₀)、插入喉罩后即刻(T₁)及手术后 6 h(T₂)、24 h(T₃)和 48 h(T₄)不同时间点脑脊液中 PI3K、AKT、pAKT、Bcl、Bax 的浓度。结果:1)术后 2 组患者认知功能均出现降低,对照组变化较观察组明显,2 组患者术后 7 d 的 MMSE 评分恢复正常,而 PQRS 评分则显示患者仍存在认知功能缺损。2)PQRS 评分显示,对照组术后发生术后认知功能障碍(Postoperative Cognitive Dysfunction,POCD)14 例(40%),观察组术后发生 POCD10 例(28%);MMSE 评分显示,对照组术后发生 POCD12 例(34%),观察组术后发生 POCD8 例(23%)。PQRS 评分显示 POCD 发生率明显高于简易智能量表(Mini-mental State Examination,MMSE)评分($P < 0.05$)。3)Western blotting 结果显示:与 T₀ 相比,2 组 T₁、T₂、T₃ 及 T₄ 时间点 PI3K、pAKT、bcl 水平明显降低,而 bax 水平明显升高,其中各时间点对对照组各标志性蛋白水平变化的趋势较观察组明显($P < 0.05$)。结论:醒脑静可促进老年人下肢矫形手术患者术后认知功能的尽快回复,其影响机制可能与介导 PI3K/AKT 信号通路的标志性蛋白表达水平有关。

关键词 醒脑静;认知功能;老年;术后;PI3K/AKT 信号通路

Clinical Studies of Xingnaojing Mediated PI3K/AKT Signaling Pathway on Cognitive Function of Elderly Patients after Surgery

Wu Junshan, Zhang Quan

(The First Affiliated Hospital of Nanjing Military Region, Fuzhou General Hospital ortho-pedic Putian, Fujian 351100, China)

Abstract Objective: To observe Xingnaojing's effect on postoperative cognitive function in elderly patients with lower limbs orthopedic operation, and to discuss its influence on PI3K/AKT signal pathway in the cerebrospinal fluid. **Methods:** A total of 90 cases of elderly patients with lower limbs orthopedics ASA I ~ II grade in our hospital during August 2015 and January 2016, were included into the study. According to the random principle, they were divided into observation group and control group. Cognitive function levels of the patients were assessed by postoperative recovery Physician Quality Reporting System (PQRS) the new cognitive evaluation system on one day before the surgery, and 3 d and 7 d after the surgery. The PI3K, AKT, pAKT, Bcl, and Bax concentration changes in cerebrospinal fluid were detected by western blotting in the following time points: the finished time of the subarachnoid puncture catheter (T₀), the time when inserting a laryngeal mask (T₁), 6 h(T₂), 24 h(T₃), 48 h(T₄) after the operation. **Results:** 1) According to PQRS score and MMSE score of postoperative cognitive function in the patients, the scores of the two groups reduced, the changes of control group were more obviously than the observation group, MMSE scores got back to normal in both of the two groups 7 d after operation, while the PQRS scores showed that there were 14 cases (40%) in the control group, while 10 cases (28%) in the observation group; while MMSE scores showed that there were 12 cases (34%) in the control group, while 8 cases (22%) in the observation group, the result of PQRS scores significantly higher than MMSE scores. 3) Western blotting results showed that the concentration of PI3K, pAKT, Bcl decreased in the two groups on time points of T₁, T₂, T₃, and T₄ compared with the T₀, while the Bax levels rose. The iconic protein concentration change trend of every time point of the control group was more obviously than the observation group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Xingnaojing can improve the postoperative cognitive function in elderly patients with lower limbs orthopedic surgery, the mechanism may be related to the mediation on iconic protein expression levels of PI3K/AKT signal pathway.

Key Words Xingnaojing; Cognitive function; Old aged patients; Post-surgery; PI3K/AKT signaling pathway

基金项目:国家自然科学基金青年项目(编号:30600795)

作者简介:吴俊山(1976.07—),男,大学本科,主治医师,研究方向:麻醉药物的机制研究,E-mail:1249120606@qq.com

中图分类号: R256.2 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.10.013

认知在医学心理学的定义是人体感知外界事物,是机体目的性明确地去认识外界事物,从而获取相关信息,用于对问题的解决,从而形成对事物的认识或经验的一种心理行为过程^[1]。认知功能障碍即对外界事物的感知出现错乱或者迟钝的现象,其所造成的伤害远大于器质性病变,给患者带来的痛苦将严重影响其生活、工作和对社会的适应,同时给家庭和社会带来沉重的经济负担和资源浪费^[1-2]。有些患者尤其是老年人在进行手术治疗后出现中枢神经系统并发症,表现为社交能力减弱、记忆力减退、认知能力及技巧退化,这类表现统称为术后认知功能障碍(Postoperative Cognitive Dysfunction, POCD)^[3]。目前认为 POCD 的发病机制尚不十分明确,有的临床研究认为其与年纪大、麻药不良反应、手术创伤、炎症反应因子等因素密切相关。诸多学者共同参与的一项多中心大样本的调查研究后发现,在一项在术后早期使用醒脑静,利用其通窍醒脑的功效,可促进老年患者术后认知功能的尽快恢复,因此 POCD 的发生率的降低与醒脑静使用情况的关系是目前临床探讨的热点话题^[4]。近年研究发现 PI3K/Akt 通路的激活可维持神经元细胞的翁廷,参与调节中枢神经系统的凋亡和自噬管理着细胞的存活,并和机体的神经系统的学习和记忆等多种生理功能有莫大关联^[5-6]。因此我们大胆提出假设:醒脑静对 POCD 程度有影响,是否通过 PI3K/Akt 信号通路进行关联?在此基础上,本研究拟通过观察醒脑静的使用对腰麻下肢矫形手术老年患者术后认知功能及脑脊液中 PI3K/Akt 信号通路中标志性蛋白的变化,以期寻找适宜的药物以缓解老年患者术后 POCD 的程度,为目前热门的临床诊疗提供切实可行的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 8 月至 2016 年 1 月收住我科的拟行下肢矫形手术 ASA I ~ II 级老年患者 90 例,随机分成对照组和观察组,每组 45 例,年龄 64 ~ 85 岁,平均年龄(64.2 ± 5.92)岁。均无认知功能障碍,

MMSE 评分 ≥ 22 分;无合并明显心、脑、肾等重大脏器疾病;无精神异常史,无服用镇静催眠药物史;无脊柱畸形精神疾病史及家族史^[7]。2 组患者年龄、性别、体重、ASA 分级比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 研究方法 将 90 例入选患者术前禁食 12 h,禁水 4 h,采用静注咪达唑仑 1 mg,以 1% 利多卡因 20 mL 经腹股沟入路在神经刺激仪引导下患肢股神经阻滞,效果确切后侧卧于手术床上,患肢在上,选择 L_{4,5} 间隙,以改良 Tuohy 穿刺针行硬膜外穿刺成功后,使用连续腰麻导管(22G, Spinocath 导管,美国 Braun 公司)通过 Touhy 针刺入蛛网膜下腔,拔出针芯后将 Spinocath 导管向头侧置入 4 cm,见脑脊液后注入 0.375% 布比卡因轻比重液(0.75% 布比卡因和注射用水 1:1 体积混合)2.7 mL,速率 0.05 mL/s,10 min 后用冰块测试温度阻滞平面,如未达 T10 则追加 0.5 ~ 1 mL^[8]。麻醉平面稳定在 T10 后,静脉注射丙泊酚 1 ~ 2 mg/kg,芬太尼 1 μg/kg,置入喉罩接麻醉机保留自主呼吸,分别吸入七氟烷,使 CSI 维持在适当的程度。术中监测心电图、无创血压、脉搏氧饱和度、心率,行右颈内静脉穿刺置管监测中心静脉压,行左桡动脉穿刺置管监测直接动脉压和采血查动脉血气,接电阻抗无创心排量监测仪连续监测心排量、外周血管阻力、肺循环阻力,连续监测 CSI。手术结束时停止吸入七氟烷,静脉注射舒芬太尼 0.1 μg/kg 和地塞米松 5 mg,待 CSI 恢复至 90 以上时拔除喉罩。患者符合拔管指征时拔除气管内导管,在患者生命体征平稳、呼之睁眼时,观察组患者予以醒脑静注射液 20 mL 混合生理盐水 20 mL 静脉注射,对照组单纯予以生理盐水 40 mL 静脉注射,2 组患者均在 1 min 之内内推注完毕。术后患者自控镇痛用药为舒芬太尼 150 μg、格拉司琼 8 mg、纳络酮 0.4 mg 用生理盐水稀释至 100 mL,背景输注速度 2 mL/h,患者自控镇痛 0.5 mL/min,锁定时间 15 min。

1.3 观察指标

表 1 2 组患者一般资料的比较

组别	例数	性别		年龄(岁)	体重(kg)	ASA 分级	
		男	女			ASA-I	ASA-II
观察组	45	20	25	65.9 ± 7.1	56.8 ± 4.2	23	22
对照组	45	24	21	66.1 ± 6.2	57.1 ± 3.6	24	21
<i>P</i>		0.25		0.84	0.35	0.46	
χ^2		4.88		5.25	6.43	5.86	

1.3.1 PQRS 量表评分 在术前1 d及术后3 d、7 d使用 PQRS 量表新认知评价体系评估患者的认知功能水平,包括定向力、复述数字(正序/倒序)、回忆语句、组词能力^[9]。以术后评分-术前评分的差值为评定标准,定向力 ≥ 0 分;正序复述数字 ≥ 2 分;倒序复述数字 ≥ 1 分;回忆词语 ≥ 3 分及组词 ≥ 3 分^[10]。出现上述5项中的任何一项即认为出现POCD。

1.3.2 MMSE 量表评分 该量表包括时间、空间定向力、迟记忆力、注意力及计算力,语言表达力等,总分为30分,<23分为认知功能缺陷^[11]。

1.3.3 脑脊液中PI3K/Akt信号通路标志蛋白 将脑脊液标本以3 000 r/min 4℃离心10 min,收集上清,再根据DAB方法对所提蛋白液进行浓度测定,之后以100 μ L蛋白液中加入25 μ L的上样缓冲液于100℃金属浴中变性,接着可按照每泳道上样量为50 μ g蛋白,计算上样量,电泳(4%浓缩胶,12%分离胶,120 V,50 mA,1.5 h)结束后将凝胶取出,用PVDF膜转印,遵循胶在负极,膜在正极的原则,50V,100 mA,2 h,5%脱脂奶粉液的封闭2 h,TBS洗3次,5 min/次,分别加入5%脱脂奶粉按1:1 000稀释的抗PI3K、p-Akt、bcl、bax和 β -actin抗体(1:1000),4℃孵育过夜,TBS洗3次,每次5 min,加入碱性磷酸酶标记山羊抗兔IgG(1:2 000)室温2 h,TBS洗3次,5 min/次^[12]。将滤膜放入配好的显色液中显色15~30 min,计算机扫描图像,并由生物图像分析系统Bio-Rad公司,Model gel Doc 2000,美国)分析处理。

1.4 统计学方法 所有结果均选择3个或3个以上数据,各实验数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,应用SPSS 22.0软件进行统计处理,计量资料比较采用 t 检验和单因素方差分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者认知功能评分比较 2组患者术前1 d PQRS评分及MMSE评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$),2组患者术后3 d、7 d PQRS评分均明显低于术前1 d($P<0.05$),且各时间点PQRS评分对照组均明显低于观察组($P<0.05$);2组术后3 d MMSE评分均明显低于术前1 d($P<0.05$),且对照组明显低于观察组($P<0.05$),2组患者术后7 d MMSE评分与术前1 d比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 2组患者术前术后各时间点认知评分的比较($\bar{x}\pm s$,分)

指标	组别	术前1 d	术后3 d	术后7 d
PQRS	对照组	57.37 \pm 6.17	29.41 \pm 8.16*	38.87 \pm 4.96*
	观察组	56.58 \pm 5.57	33.49 \pm 6.97* Δ	45.96 \pm 7.25* Δ
MMSE	对照组	32.15 \pm 1.43	26.52 \pm 1.62*	29.69 \pm 2.06
	观察组	34.02 \pm 1.25	29.52 \pm 1.26* Δ	31.16 \pm 1.56

注:与术前1 d比较,* $P<0.05$;与CSI-50组比较, $\Delta P<0.05$ 。

2.2 2组患者不同评分手段POCD发生率的比较

PQRS评分显示,对照组术后发生POCD14例(40%),观察组术后发生POCD10例(28%);MMSE评分显示,对照组术后发生POCD12例(34%),观察组术后发生POCD8例(23%)。PQRS评分显示POCD发生率明显高于MMSE评分($P<0.05$)。

2.3 2组患者PI3K/AKT信号通路标志蛋白浓度比较 与T0相比,2组T1、T2、T3及T4时间点PI3K、pAKT、bcl水平明显降低(P 均 <0.05),而bax水平明显升高(P 均 <0.05),其中各时间点对对照组各标志蛋白水平变化的趋势较观察组明显($P<0.05$)。见图1、表3。

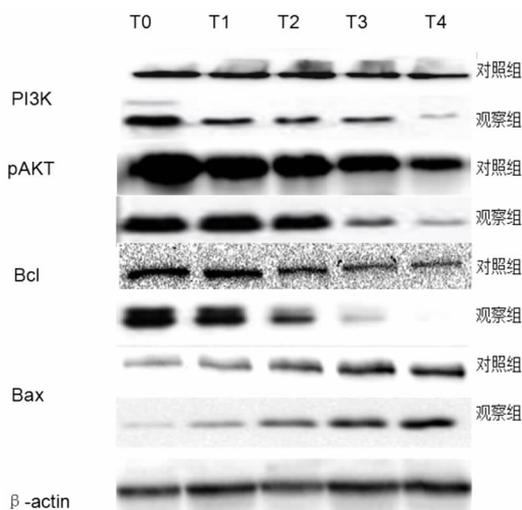


图1 2组PI3K/AKT信号通路各标志蛋白水平

3 讨论

随着目前国民经济的飞速发展,人口老龄化越来越严重。年纪大,对外界抵抗力降低,且自身功能水平下降,越发容易患病。老年人患病手术率很高,且因年龄大、基础病多、免疫力低下,手术风险也加大,因此,对于老年人的手术,大部分采取全麻方式。随之而来的就是全麻的并发症:POCD。而中医学中和POCD相关的记载多为“健忘”“善忘”“痴呆”等,《医林改错》从病位上分析曰:“灵机记性皆在脑”,脑为元神之府,由此可知POCD目前关于POCD的病位主要在脑部。导致POCD的主要病因无外乎本

虚和标实,本虚是肾精不足人亦喜忘,源于“肾主智,肾虚则智不足”论,肾精化生而成脑髓,其充盈程度直接影响脑髓的功能,假若肾精不足,脑髓空虚,人的思维、认知等功能不能得以正常发挥,人的智力就会减退;标实有“瘀血也令人善忘”由王清任提出,瘀血阻滞,脑失所养,神机之源不足,清阳之窍蒙蔽,以致元神失养,脑脉闭阻,出现相应的诸如善忘、思维迟钝等认知功能障碍;“痰火迷神”亦属标实,思虑饮食不节等引起的痰火积聚,上扰清灵,蒙蔽清窍,神明不清,出现呆钝癫狂、神昏健忘等而成

呆病。多项研究均对其发病机制不甚了解。多数认为与年龄、麻醉方式、麻药的不良反应等有关^[13]。机制可能包括以下两点:1)老年人神经系统神经元和轴突减少,这是全麻后易患 POCD 的首要原因,2)老年人随着年龄增大,肝肾功能降低,麻药经肾脏排泄水平降低,造成麻药在体内堆积,不良反应随之加大,这也是发生 POCD 的重要原因之一^[14]。Bedford 于上世纪 50 年代首次提出老年患者术后出现痴呆,而 POCD 的概念是近 10 年才被引起重视并深入研究。

表 3 2 组 PI3K/AKT 信号通路各标志性蛋白/内参 IOD 比值的比较

指标	组别	T0	T1	T2	T3	T4	T5
P3K	观察组	33.6 ± 3.6	28.7 ± 2.8 *	24.6 ± 2.2 *	19.5 ± 1.8 *	14.7 ± 1.4 *	9.4 ± 0.9 *
	对照组	32.5 ± 3.6	25.2 ± 2.4 *	20.5 ± 1.7 *	13.3 ± 1.3 *	8.9 ± 1.0 *	2.7 ± 0.3 *
pAKT	观察组	31.3 ± 2.4	25.8 ± 2.2 *	19.5 ± 2.0 *	14.6 ± 1.2 *	10.2 ± 0.8 *	5.2 ± 0.9 *
	对照组	31.1 ± 2.4	20.5 ± 1.9 *	15.3 ± 1.5 *	11.2 ± 1.1 *	6.3 ± 0.6 *	3.3 ± 0.4 *
Bcl	观察组	5.4 ± 4.3	11.4 ± 4.8 *	16.5 ± 5.4 *	22.4 ± 7.8 *	30.5 ± 9.1 *	32.4 ± 9.4 *
	对照组	5.5 ± 4.4	16.5 ± 5.5 * [△]	20.5 ± 7.2 * [△]	28.5 ± 8.9 * [△]	35.5 ± 10.2 * [△]	44.5 ± 12.5 * [△]
Bax	观察组	4.2 ± 3.4	6.4 ± 3.2 *	8.8 ± 3.2 *	11.5 ± 5.9 *	15.4 ± 7.2 *	19.6 ± 7.4 *
	对照组	4.6 ± 3.4	9.2 ± 3.1 *	15.4 ± 5.4 * [△]	19.2 ± 5.7 * [△]	22.4 ± 7.4 * [△]	30.3 ± 8.5 * [△]

注:与 T0 比较, * P < 0.05; 与 CSI-80 组比较, [△] P < 0.05。

近期有研究表明,术后早期使用醒脑静,可促进老年患者术后认知功能的尽快恢复,因此 POCD 的发生率的降低与醒脑静使用情况关系密切。醒脑静注射液是基于安宫牛黄丸改变呈的水溶性静脉注射液,成分含有麝香、冰片、栀子和郁金等。其中的麝香芳香气,能开窍醒脑,而冰片和麝香联用,加强它通窍醒脑功效的同时,可以去火排毒。上述几味中药配合,可兴奋中枢神经,缓解脑水肿和缺氧的状态^[15]。同时有动物实验证实,醒脑静注射液可明显抑制氧自由基 ROS 的水平,促进细胞凋亡,护脑作用的同时,可对记忆力和学习能力的提高有帮助^[16]。

在醒脑静对患者认知功能的影响时,使用传统 MMSE 评分法进行认知功能评定显示 2 组患者于术后 24 h 均伴有 MMSE 评分显著降低,但至术后 7 d 2 组基本达到正常水平,而 2 组术后 7 d PQRS 评分虽均有提升,但是仍然低于术前 1 d,并且 PQRS 评分显示 POCD 发生率高于 MMSE 手段评估所得 POCD 发生率,说明虽然 MMSE 亦可体现术后认知功能变化,但其敏感度低于 PQRS 评分^[17];同时发现不同时间观察组,即使用醒脑静的患者,认知功能评分均高于对照组,说明醒脑静对促进老年患者认知功能的恢复方面效果显著。

随着学者对 POCD 研究的逐渐深入,认为老年

人发生 POCD 的机制与中枢神经退行性改变关系密切,而细胞凋亡是神经退行性改变的主要方式。PI3K/Akt^[18]经典的抗凋亡信号转导通路,它通过影响下游凋亡相关蛋白、细胞周期调节蛋白等效应分子的活化过程,在细胞的增殖、凋亡、膜泡转运和细胞的恶性转化等众多病理生理过程中起重要作用。PI3K 是磷脂激酶家族中的重要成员,具有特异的催化磷脂酰肌醇脂类物质的激酶作用,也是参与细胞内信号转导的信号分子之一,功能上是蛋白激酶 B (Akt Protein Kinase B, AKT)活化的首要调节者。在中枢神经系统病变时被证明该通路在损伤后被激活,并可以通过多种途径发挥抗凋亡作用,PI3K/Akt 信号转导调节 bcl-2 家族成员的活性,PI3K 依赖性的 Akt 的激活可以使促进细胞凋亡蛋白 Bad 磷酸化,而抑制细胞凋亡蛋白 bcl-2 发挥抗凋亡作用,PI3K/Akt 通路的激活,还可以使促进细胞凋亡蛋白 bax 磷酸化而失活,从而抑制细胞凋亡,另活化的 Akt 能够阻止线粒体释放细胞色素 C 及凋亡诱导因子,从而抑制细胞凋亡。近年研究显示,PI3K/Akt 通路作为促存活信号,参与了逆转中枢神经退行性改变的作用,它的激活在保护神经细胞,PI3K/Akt 通路通过调节神经系统的凋亡和自噬管理着细胞的存活。本研究利用 Western blotting 技术检测不同时间点脑脊液中 PI3K/Akt 信号通路上标志蛋白的水

平变化,结果显示不同时间点 PI3K、pAKT、Bcl、bax 水平的确发生了变化,其中各时间对照组各标志性蛋白浓度变化的趋势较观察组明显。提示不论何种深度麻醉均可造成 PI3K/Akt 信号通路的改变,因此认为 POCD 的发生与细胞凋亡关系密切,且可能通过 PI3K/Akt 信号通路进行链接。

综上所述,醒脑静对老年下肢矫形手术患者术后认知功能的恢复作用显著,此机制可能与介导 PI3K/AKT 信号通路的标志性蛋白表达水平有关。

参考文献

[1] 陈贵珍,鲁开智,王恩琴,等. 七氟醚与异丙酚对老年人腹部手术后认知功能的影响[J]. 重庆医学,2010,39(17):2287-2289.

[2] 王延国. 七氟烷和丙泊酚麻醉对老年肺癌患者术后认知功能的影响[D]. 天津:天津医科大学,2012.

[3] 黄月,任秀花,张杰文,等. Aa1-42 单克隆抗体对阿尔茨海默病大鼠认知能力及脑组织 Aa 和 ChAT 表达的影响[J]. 郑州大学学报:医学版,2011,46(1):88-91.

[4] 张百军,杨赵栋,郑旻,等. 硬膜外麻醉和全身麻醉对老年骨科患者术后认知功能影响对比[J]. 浙江医学,2015,37(7):595-596.

[5] Miyawaki T, Mashiko T, Ofengeim D, et al. Ischemic preconditioning blocks BAD translocation, Bcl-xL cleavage, and large channel activity in mitochondria of postischemic hippocampal neurons[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(12):4892-4897.

[6] Bruel-Jungerman E, Veyrac A, Dufour F, et al. Inhibition of PI3K-Akt signaling blocks exercise-mediated enhancement of adult neurogenesis and synaptic plasticity in the dentate gyrus[J]. PLoS One, 2009, 4(11):e7901.

[7] Li L, Qu Y, Mao M, et al. The involvement of phosphoinositid 3-kinase/Akt pathway in the activation of hypoxia-inducible factor-1alpha in the developing rat brain after hypoxia-ischemia[J]. Brain Res, 2008, 1197:152-158.

[8] Su KH, Shyue SK, Kou YR, et al. β Common receptor integrates the erythropoietin signaling in activation of endothelial nitric oxide synthase[J]. J Cell Physiol, 2011, 226(12):3330-3339.

[9] Koh PO. Melatonin attenuates the focal cerebral ischemic injury by inhibiting the dissociation of pBad from 14-3-3[J]. J Pineal Res, 2008, 44(1):101-106.

[10] Koh PO, Cho gJ, Choi WS. 17beta-estradiol pretreatment prevents the global ischemic injury-induced decrease of Akt activation and bad phosphorylation in gerbils[J]. J Vet Med Sci, 2006, 68(10):1019-1022.

[11] 钟赤平,卢君. 醒脑静注射液在老年患者谵妄中的临床应用[J]. 当代医学,2013,19(34):137-138.

[12] Zhou Y, Lekic T, Fathali N, et al. Isoflurane posttreatment reduces neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats by the sphingosine-1-phosphate/phosphatidylinositol-3-kinase/Akt pathway[J]. Stroke, 2010, 41(7):1521-1527.

[13] 李红新,温海明,劳燕萍,等. 醒脑静对老年患者胸科手术全麻后早期认知功能的影响[J]. 广东医学,2013,34(21):3330-3331.

[14] 张军. 老年患者全麻复苏中盐酸纳美芬及醒脑静的催醒效果比较[J]. 中国医药指南,2012,10(34):443.

[15] 舒爱华,方海滨,占乐云,等. 醒脑静注射液对老年患者全静脉麻醉恢复期心率变异性的影响[J]. 中国临床实用医学,2010,4(6):47-49.

[16] 汪凌. 醒脑静注射液佐治轻型颅脑损伤合并认知功能障碍的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2012,5(31):17-18.

[17] 陆志伟. 三种全身麻醉方法对老年患者术后认知功能的影响[J]. 中国老年学杂志,2012,32(24):5592-5593.

[18] 温海明,林舜艳,高巨,等. 醒脑静对老年大鼠氯胺酮麻醉后学习记忆的影响及机制[J]. 广东医学,2012,33(11):1546-1549.

(2016-05-27 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 1988 页)

[6] 聂会军,刘国英. 小儿高热惊厥的诊断和治疗[J]. 实用心脑血管病杂志,2011,19(9):1529-1530.

[7] 钟建民. 热性惊厥的临床诊治策略[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2012,27(24):1856-1859.

[8] 李桂红. 热性惊厥的诊断与治疗进展[J]. 中国医师进修杂志, 2014,37(36):52-54.

[9] 刘红英. 小儿热性惊厥 131 例回顾性分析[J]. 辽宁医学杂志, 2013,27(2):76-78.

[10] 林雅男. 热性惊厥患儿外周血白细胞计数的变化及其意义[J]. 中国小儿急救医学,2013,20(2):184-185.

[11] 李珊. 小儿上呼吸道感染致高热惊厥的急救与治疗[J]. 临床和实验医学杂志,2011,10(13):1035-1036.

[12] 桑勉,张鹏,杨冬妹. 小儿高热惊厥中医证治体会[J]. 中医学报,2013,28(7):1078-1079.

[13] 陈英芳,耿少怡,林燕,等. 小儿牛黄清心散治疗小儿上呼吸道感染的临床疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2012,21(2):171-172.

[14] 印芳颖,张小飞,钟英杰,等. 小儿牛黄清心散治疗小儿急性上呼吸道感染的临床观察[J]. 现代中西医结合杂志,2012,21(5):497-498.

(2016-08-10 收稿 责任编辑:洪志强)