

文章编号: 1005-0957 (2022) 05-0454-06

· 临床研究 ·

经皮耳迷走神经刺激对患者术后早期认知功能的影响

王娟, 刘佩蓉, 刘春亮, 彭生

(上海中医药大学附属第七人民医院, 上海 200137)

【摘要】 目的 观察经皮耳迷走神经刺激对老年患者术后早期认知功能障碍的影响。方法 选择拟全麻下手术的老年患者 120 例, 随机分为经皮耳迷走神经刺激组(TAVNS 组)、假刺激组和空白对照组, 每组 40 例。TAVNS 组于耳甲迷走神经分布区采用低频脉冲治疗仪经皮刺激; 假刺激组予以相同参数的电刺激, 但刺激位置为耳郭非迷走神经分布区域; 空白对照组不做任何刺激处理。分别于术前 1 d、术后 1 d、术后 3 d、术后 7 d 用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)测定认知功能, 并同时于术前、术毕、术后 1 d、术后 3 d 检测外周血清神经元特异性烯醇酶(NSE)、S100 β 蛋白、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6 及 IL-1 β 水平。**结果** 术后 1 d、3 d、7 d, TAVNS 组的 MoCA 评分高于假刺激组和空白对照组($P < 0.05$), 假刺激组和空白对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。TAVNS 组在术后 1 d、术后 3 d 的 NSE、S100 β 、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的表达均显著低于假刺激组和空白对照组($P < 0.05$), 假刺激组和空白对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 围术期经皮耳迷走神经刺激可以抑制老年患者术后早期认知功能下降。

【关键词】 穴位疗法; 耳穴; 电刺激疗法; 麻醉, 全身; 认知功能; 手术后并发症; 蒙特利尔认知评估量表

【中图分类号】 R246.6 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2022.05.0454

Effect of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation on Patients' Early-stage Post-operative Cognitive Function WANG Juan, LIU Peirong, LIU Chunliang, PENG Sheng. Seventh People's Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China

[Abstract] **Objective** To observe the effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (TAVNS) on the early-stage post-operative cognitive function in elderly patients. **Method** A total of 120 elderly patient who were going to receive a general-anesthesia operation were randomized into a TAVNS group, a sham stimulation group, and a blank control group, with 40 cases in each group. The TAVNS group received transcutaneous stimulation to the distribution area of the vagus nerve on the auricular concha using a low-frequency pulse therapeutic apparatus. The sham stimulation group received electronic stimulation with the same parameters to auricle away from the distribution area of the vagus nerve. The blank control group did not receive any stimulation. The Montreal cognitive assessment (MoCA) was adopted to assess the patients' cognitive function 1 d prior to the operation, and at post-operation days 1, 3, and 7. The levels of serum neuron-specific enolase (NSE), S100 β protein, tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-6, and IL-1 β in the peripheral blood were detected before and after the operation and at post-operation days 1 and 3. **Result** At post-operation days 1, 3, and 7, the MoCA score was higher in the TAVNS group than in the sham stimulation group and blank control group ($P < 0.05$) and the differences between the latter two groups were statistically insignificant ($P > 0.05$). At post-operation days 1 and 3, the expression levels of NSE, S100 β , TNF- α , IL-6, and IL-1 β were significantly lower in the TAVNS group than in the sham stimulation and blank control groups ($P < 0.05$), and the differences between the latter two groups were statistically insignificant ($P > 0.05$). **Conclusion** TAVNS during the peri-operation period can inhibit the decline of the early-stage post-operation cognitive function in elderly patients.

基金项目: 上海市卫生健康委员会面上项目(202040123); 上海市浦东新区科委科研项目(PKJ2018-Y17)

作者简介: 王娟(1990—), 女, 住院医师, 硕士, Email: 15821418514@163.com

[Key words] Acupoint therapy; Auricular point; Electronic stimulation therapy; Anesthesia, General; Cognitive function; Post-operative complications; Montreal cognitive assessment

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是发生在手术后的一种中枢神经系统并发症,常表现为焦虑和语言理解、记忆力及社交能力下降等,其中老年患者高发。重度者可表现出躁狂症状,甚至呈类似阿尔兹海默症病(AD)极端痴呆症状,自杀倾向,导致死亡率增加^[1-3]。有研究显示应用药物减轻中枢神经系统炎症及营养中枢神经细胞对 POCD 具有改善作用,但是药物均有一定的副作用。有研究发现通过物理治疗的方法,在副作用忽略不计的情况下,可以取得类似的效果,其中耳迷走神经刺激是常用的方法之一^[4]。而通过迷走神经刺激是否能改善 POCD,

目前报道较少。因此,本研究拟采用经皮耳迷走神经刺激,观察其对老年患者术后早期认知功能障碍的影响。

1 临床资料

1.1 一般资料

120 例拟择期全麻下手术的老年患者,随机分为经皮耳迷走神经刺激(transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, TAVNS)组、假刺激组和空白对照组,每组 40 例。3 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 1。

表 1 3 组一般资料比较

| 项目 | TAVNS 组(40 例) | 假刺激组(40 例) | 空白对照组(40 例) | <i>P</i> |
|----------------------------|---------------|------------|-------------|----------|
| 年龄($\bar{x} \pm s$, 岁) | 71±6 | 72±6 | 71±7 | 0.745 |
| 性别(男/女, 例) | 18/22 | 17/23 | 15/25 | 0.806 |
| 身高($\bar{x} \pm s$, cm) | 161.2±5.7 | 161.7±6.3 | 162.3±5.9 | 0.882 |
| 体质量($\bar{x} \pm s$, kg) | 58.5±8.3 | 60.1±6.9 | 55.6±8.1 | 0.790 |
| ASA(I 级/II 级, 例) | 22/18 | 16/24 | 23/17 | 0.824 |
| 教育程度(中学以上/中学以下, 例) | 15/25 | 27/13 | 18/22 | 0.795 |

1.2 纳入标准

①年龄≥65 岁,性别不限;②术前麻醉评估 ASA I~II 级;③无高血压、糖尿病等系统病变,无精神类药物服用史、药物成瘾史;④能理解并配合完成简易智能量表(MMSE)筛查和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)测定;⑤自愿参加本项试验,签署知情同意书。

1.3 排除标准

①术前 MMSE<27 分者;②处于妊娠期、哺乳中或计划怀孕者;③合并有心、脑、肝、肾和造血系统严重原发性疾病,以及急性病、传染病、恶性肿瘤者;④曾参加过电刺激治疗的临床试验者;⑤电刺激部位皮肤有破损或皮肤病者。

2 治疗方法

2.1 TAVNS 组

常规乙醇消毒后,于耳甲迷走神经分布区[解剖学定位为耳甲腔和耳甲艇,耳甲艇后下缘为耳甲 12 区(肝);耳甲腔后上缘为耳甲 13 区(脾);对耳轮下脚臀穴直对的耳甲艇为耳甲 10 区(肾),肝肾之间为耳甲 11

区(胰胆);耳甲腔中心为耳甲 15 区(心);心穴周围为耳甲 14 区(肺);心穴到外耳道口为耳甲 16 区(气管);屏间切迹内缘为耳甲 17 区(三焦);外缘为耳甲 18 区(内分泌)]放置电极片后,采用低频脉冲治疗仪(G6805-2)进行 30 min 的刺激,强度 1 mA,频率 20~30 Hz,脉冲持续时间 1 ms,刺激间隔时间 10 s。每日 1 次。术前 1 d 至术后 3 d 进行治疗。

2.2 假刺激组

予以相同参数的电刺激,但电极刺激位置为耳郭非迷走神经分布区域,详见图 1。



图 1 刺激部位示意图

2.3 空白对照组

不做任何处理。

3 治疗效果

3.1 观察指标

3.1.1 行为学指标

术前 1 d 采用简易智力状态检查(MMSE)进行筛选,MMSE<27 分者剔除。入组后,由经过培训的专人评估,记录所有患者术前 1 d,术后 1 d、3 d、7 d 的 MoCA 评分。MoCA 内容包括注意与集中、执行功能、记忆、语言、视空间技能、抽象思维、计算和定向力 8 个认知领域的 11 个检查项目。完成 MoCA 检查大约需要 10 min。总分为 30 分,<26 分被认为有认知功能障碍。

3.1.2 血清生化指标

用酶联免疫吸附法(ELISA)测定术前、术毕及术后

表 2 3 组不同时间 MoCA 评分比较

($\bar{x} \pm s$, 分)

| 组别 | 例数 | 术前 | 术后 1 d | 术后 3 d | 术后 7 d |
|----------|----|------------|------------|------------|------------|
| TAVNS 组 | 40 | 27.95±0.85 | 26.25±1.35 | 27.08±1.47 | 27.78±1.00 |
| 假刺激组 | 40 | 27.88±0.79 | 25.03±1.46 | 25.43±1.55 | 25.48±4.08 |
| 空白对照组 | 40 | 27.90±0.67 | 24.90±1.66 | 25.13±1.74 | 25.85±1.53 |
| <i>F</i> | - | 0.098 | 9.937 | 17.377 | 9.136 |
| <i>P</i> | - | 0.907 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

3.3.2 3 组不同时间血清 NSE 和 S100β水平比较

3 组术前和术毕血清 NSE、S100β比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与空白对照组和假刺激组比

1 d、3 d 的神经元特异性烯醇酶(NSE)、S100β、肿瘤坏死因子(TNF)-α、白细胞介素(IL)-6 及 IL-1β表达水平。

3.2 统计学方法

所有数据均采用 SPSS21.0 统计学软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,不同时间点的组间比较采用单因素方差分析,组内不同时间点比较采用配对 *t* 检验。不符合正态分布的资料比较采用 *Wilcoxon* 秩和检验。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

3.3 治疗结果

3.3.1 3 组不同时间 MoCA 评分比较

术前 3 组患者 MoCA 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。术后 1 d、3 d、7 d, TAVNS 组的评分高于假刺激组和空白对照组($P<0.05$),假刺激组和空白对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 2。

较, TAVNS 组术后 1 d、术后 3 d 的 NSE、S100β水平降低($P<0.05$);假刺激组和空白对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 3。

表 3 3 组不同时间血清 NSE 和 S100β水平比较

($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

| 蛋白 | 组别 | 例数 | 术前 | 术毕 | 术后 1 d | 术后 3 d |
|--------|----------|----|-----------|------------|------------|------------|
| NSE | TAVNS 组 | 40 | 9.23±2.11 | 10.24±3.03 | 9.74±1.33 | 9.09±1.05 |
| | 假刺激组 | 40 | 8.29±2.27 | 9.74±2.74 | 18.05±2.22 | 18.77±3.91 |
| | 空白对照组 | 40 | 8.47±2.17 | 9.76±3.31 | 18.69±2.55 | 18.81±4.73 |
| | <i>F</i> | - | 2.071 | 0.345 | 226.177 | 97.038 |
| | <i>P</i> | - | 0.131 | 0.709 | <0.001 | <0.001 |
| S-100β | TAVNS 组 | 40 | 0.10±0.06 | 0.12±0.05 | 0.14±0.04 | 0.12±0.04 |
| | 假刺激组 | 40 | 0.09±0.05 | 0.10±0.04 | 0.29±0.12 | 0.25±0.11 |
| | 空白对照组 | 40 | 0.09±0.06 | 0.11±0.05 | 0.30±0.11 | 0.27±0.11 |
| | <i>F</i> | - | 0.317 | 0.630 | 35.244 | 32.213 |
| | <i>P</i> | - | 0.729 | 0.535 | <0.001 | <0.001 |

3.3.3 3 组不同时间血清 TNF-α、IL-6、IL-1β水平比较

3 组术前和术毕血清 TNF-α、IL-6、IL-1β水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与空白对照组和假

刺激组比较, TAVNS 组术后 1 d、术后 3 d 患者血清 TNF-α、IL-6、IL-1β水平降低($P<0.05$);假刺激组与空白对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 4。

表 4 3 组不同时间血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

| 蛋白 | 组别 | 例数 | 术前 | 术毕 | 术后 1 d | 术后 3 d |
|---------------|----------|----|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| TNF- α | TAVNS 组 | 40 | 4.30 \pm 1.62 | 4.98 \pm 1.66 | 5.41 \pm 1.37 | 5.66 \pm 1.02 |
| | 假刺激组 | 40 | 4.03 \pm 1.46 | 4.44 \pm 1.63 | 11.30 \pm 3.70 | 10.79 \pm 3.51 |
| | 空白对照组 | 40 | 4.05 \pm 1.76 | 5.24 \pm 1.44 | 13.36 \pm 3.27 | 11.89 \pm 3.50 |
| | <i>F</i> | - | 0.343 | 2.640 | 77.699 | 51.910 |
| | <i>P</i> | - | 0.711 | 0.076 | <0.001 | <0.001 |
| IL-6 | TAVNS 组 | 40 | 103.23 \pm 27.09 | 108.45 \pm 26.68 | 94.86 \pm 18.61 | 90.80 \pm 19.16 |
| | 假刺激组 | 40 | 98.81 \pm 24.53 | 107.27 \pm 26.15 | 203.06 \pm 29.22 | 188.27 \pm 19.78 |
| | 空白对照组 | 40 | 99.02 \pm 29.62 | 107.11 \pm 27.88 | 201.14 \pm 26.35 | 193.23 \pm 26.89 |
| | <i>F</i> | - | 0.337 | 0.030 | 242.830 | 270.229 |
| | <i>P</i> | - | 0.715 | 0.971 | <0.001 | <0.001 |
| IL-1 β | TAVNS 组 | 40 | 90.50 \pm 2.90 | 91.14 \pm 2.41 | 93.64 \pm 3.91 | 92.94 \pm 3.28 |
| | 假刺激组 | 40 | 90.02 \pm 2.63 | 90.72 \pm 3.00 | 173.07 \pm 50.77 | 163.29 \pm 41.78 |
| | 空白对照组 | 40 | 90.05 \pm 3.17 | 90.14 \pm 2.42 | 191.90 \pm 48.08 | 154.82 \pm 33.93 |
| | <i>F</i> | - | 0.336 | 1.458 | 66.544 | 60.876 |
| | <i>P</i> | - | 0.715 | 0.237 | <0.001 | <0.001 |

4 讨论

有研究^[5]显示,POCD 的发生率可高达 15.66%,且一旦发生,会导致患者死亡率增加,丧失工作能力的风险增高,并增加家庭社会负担。在老年患者发生率更高,研究显示老年患者术后早期认知功能障碍在术后 1 周发生率为 23%,70 岁以上的为 29%,术后 3 个月超过 70 岁的患者发生率仍有 14%,提示 POCD 的风险随着年龄的增加而增加^[6]。针对 POCD,目前尚没有疗效确切的药物或改善措施。因此,尚需要临床进一步的探讨。

迷走神经刺激术(VNS)是近年来兴起的用于治疗某些顽固性疾病的物理治疗方法,美国 FDA 分别于 1997 年 2005 年先后批准了颈部 VNS 作为难治性癫痫及抑郁症的一种可行疗法^[7]。有一个小样本的临床试验,用 VNS 治疗 10 例老年性痴呆(AD)患者,经治疗后患者的认知功能得到了明显改善。直接的迷走神经刺激术需要暴露迷走神经并放置刺激器,手术风险高,并发症多,临床开展并不广泛。近年来大量学者研究显示经皮耳迷走神经刺激(TAVNS)是无需手术,费用较低,几乎没有不良反应,并能保证与传统 VNS 有相近功效^[8-9]。已有研究发现 TAVNS 在治疗癫痫^[10]、抑郁症^[11]、意识障碍^[12]等多种脑及相关疾病中发挥着重要的作用。

耳针是中医针灸学的一个重要组成部分,“耳者,宗脉之所聚也”。耳甲区有耳穴心、耳穴肝、耳穴肾、

耳穴神门等分布,称为“内脏代表区”。神经解剖学研究表明,耳甲是体表唯一有迷走神经分布的区域,刺激耳甲区可激活迷走神经耳支,其传入纤维到达中枢神经系统,传出纤维支配心血管系统、呼吸系统、胃肠道系统等外周器官。理论上,经皮耳迷走神经刺激能够通过激活耳甲区传入性迷走神经进而促使传出性迷走神经传出冲动增加,从而激活胆碱能抗炎通路,最终抑制炎症反应。

中枢神经系统炎症是 POCD 发生的重要原因,POCD 的发生与术后外周血炎症标记物浓度有关^[13],因此减轻炎症反应理论上可以改善 POCD。TNF- α 、IL-6、IL-1 β 是反映机体炎症水平的常用指标,因此本研究中其表达水平被选择用于代表术后的炎症水平。结果显示,手术结束后,由于创伤、应激和麻醉等原因,TNF- α 、IL-6、IL-1 β 显著上调。手术结束后,采用耳穴迷走神经刺激的 TAVNS 组患者 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 表达水平显著低于空白对照组,同时其 MoCA 评分也显著高于空白对照组,提示,耳穴迷走神经刺激通过抑制术后炎症细胞因子的表达参与了 POCD 的改善。而假刺激组无显著效果。参照 RONG P 等^[11]研究,本试验的假刺激采用的是将电极部位移动到耳郭非耳甲区部位,结果显示,同样的刺激参数下,假刺激组抑制炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的上调效果较 TAVNS 组明显较差,提示耳甲区刺激有特定的治疗效果。杨欢等^[14]研究表

明电针刺刺激可以降低糖尿病患者术后认知功能障碍的发生,并降低血清 IL-6、IL-1 β 水平。李小娇等^[15]研究也发现连续 8 周的耳甲电针刺刺激可以显著改善难治性抑郁的认知评分,和笔者的结果相一致。

NSE 和 S100 β 表达均是脑损伤的外周血反映指标,脑损伤后 NSE 和 S100 β 表达上升后,可以透过血脑屏障渗出到外周血,因此通过测量外周血 NSE 和 S100 β 的表达可以反映出脑损伤水平。POCD 的发生的实质是手术中多种原因造成的脑损伤,因此术后外周血 NSE 和 S100 β 表达具有不同程度上调。RUSLIN M 等^[16]研究发现脑损伤患者脑神经元发生损伤,NSE 就会释放入细胞间隙和脑脊液,导致脑脊液和血清中 NSE 的含量升高,血浆 NSE 水平与患者脑损伤的严重程度呈显著性相关。MERCIER E 等^[17]研究表明,检测血清 S100 β 蛋白可判断颅脑损伤严重程度,脑损伤后 S100 β 蛋白水平与患者预后不良有显著相关。徐静等^[18]研究表明,S100 β 和 NSE 在脑内分别代表神经胶质细胞和神经元的损伤程度,二者联合检测具有互补的诊断价值,能更全面、准确地反映脑损伤程度。而林之薇^[19]研究表明术前使用乌司他丁,可降低老年患者手术后出现围术期神经认知紊乱的发生率,该保护作用与其抗炎作用有关,其抑制炎症细胞因子的表达后,可以显著抑制外周血 NSE、S100 β 和 IL-6 的上调。饶瑾等^[20]研究表明高压氧治疗可以减少患者外周血 TNF- α 、IL-6 水平,抑制炎症反应,可以改善老年患者手术后认知功能。

炎症细胞因子导致认知功能障碍可能的机制是①炎症导致血脑屏障受损,使外周血的有害物质更容易通过血脑屏障进入中枢^[21-23]。②炎症能促进神经细胞凋亡,导致神经细胞数量减少。③炎症导致神经胶质细胞激活增加,进一步放大炎症反应,导致细胞水肿,细胞间信息传导障碍,表现为认知功能受损。近年来大量临床及实验研究^[24-29]证实了 TNF- α 、IL-6 等炎症因子可以参与学习、记忆的生理过程,并在认知功能障碍的病理生理过程中发挥一定的作用,各种促炎细胞因子水平显著升高,进一步激活小胶质细胞并破坏血脑屏障的通透性,从而引起脑损伤和认知功能障碍。

因此本试验观察了经皮耳迷走神经刺激治疗前后患者外周血 NSE 和 S100 β 的表达水平和 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的表达水平。研究发现,与空白对照组和假刺激组比较,TAVNS 组术后 1 d、3 d 患者血清 NSE、S100 β 和 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平降低;而假刺激组与空白

对照组比较无明显差异。术前 3 组患者 MoCA 评分组间比较,差异无统计学意义;而术后 1 d、3 d、7 d, TAVNS 组的评分显著大于假刺激组和空白对照组。因此可以推断出随着时间的延长,多次经皮耳迷走神经刺激可以缓解老年患者术后早期认知功能障碍。

综上所述,经皮耳迷走神经刺激可以显著改善老年患者术后的认知评分,同时抑制 NSE 和 S100 β 水平和炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平的上调。

参考文献

- [1] URITS I, ORHURHU V, JONES M, *et al.* Current perspectives on postoperative cognitive dysfunction in the ageing population[J]. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 2019, 47 (6) :439-447.
- [2] O' BRIEN H, MOHAN H, HARE C O, *et al.* Mind over matter? The hidden epidemic of cognitive dysfunction in the older surgical patient[J]. *Ann Surg*, 2017, 265 (4) :677-691.
- [3] FEINKOHL I, WINTERER G, PISCHON T. Hypertension and risk of post-operative cognitive dysfunction (POCD): A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2017, 13:27-42.
- [4] JACOBS H I, RIPHAGEN J M, RAZAT C M, *et al.* Transcutaneous vagus nerve stimulation boosts associative memory in older individuals[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36 (5) :1860-1867.
- [5] 李兴, 闻大翔, 陈杰, 等. 老年患者术后认知功能障碍发生率及相关因素的多中心研究 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2009, 25 (8) :652-654.
- [6] BAXENDALE S. The impact of epilepsy surgery on cognition and behavior[J]. *Epilepsy Behav*, 2008, 12 (4) : 592-599.
- [7] CRISTANCHO P, CRISTANCHO M A, BALTUCH G H, *et al.* Effectiveness and safety of vagus nerve stimulation for severe treatment-resistant major depression in clinical practice after FDA approval: outcomes at 1 year[J]. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72 (10) :1376-1382.
- [8] FANG J, EGOROVA N, RONG P, *et al.* Early cortical biomarkers of longitudinal transcutaneous vagus nerve stimulation treatment success in depression[J]. *Neuroimage Clin*, 2016, 14:105-111.

- [9] FANG J, RONG P, HONG Y, *et al.* Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates default mode network in major depressive disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(4):266-273.
- [10] NAVAS M, NAVARRETE E G, PASCUAL J M, *et al.* Treatment of refractory epilepsy in adult patients with right-sided vagus nerve stimulation[J]. *Epilepsy Res*, 2010, 90(1-2):1-7.
- [11] RONG P, LIU J, WANG L, *et al.* Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on major depressive disorder: A nonrandomized controlled pilot study[J]. *J Affect Disord*, 2016, 195:172-179.
- [12] YU Y T, YANG Y, WANG L B, *et al.* Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in disorders of consciousness monitored by fMRI: The first case report[J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(2):328-330.
- [13] 赵鹏程, 姜虹. 围手术期炎症标志物与术后认知功能障碍相关性的 Meta 分析[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2017, 38(11):993-1002.
- [14] 杨欢, 郑小兰, 徐国海, 等. 电针刺激对糖尿病患者术后认知功能及血清炎症因子的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(11):1073-1076.
- [15] 李小娇, 许可, 方继良, 等. 耳甲部电针治疗药物难治性抑郁症疗效观察及其静息态 fMRI 脑机制初探[J]. 磁共振成像, 2020, 11(2):84-88.
- [16] RUSLIN M, WOLFF J, YUSUF H Y, *et al.* Use of neuron-specific enolase to predict mild brain injury in motorcycle crash patients with maxillofacial fractures: A pilot study[J]. *Chin J Traumatol*, 2019, 22(1):47-50.
- [17] MERCIER E, TARDIF P A, CAMERON P A, *et al.* Prognostic value of S-100 β protein for prediction of post-concussion symptoms after a mild traumatic brain injury: Systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(4):609-622.
- [18] 徐静, 王绪山, 李学忠, 等. 颅脑损伤的生化检测标志物研究进展[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(2):298-301.
- [19] 林之薇. 乌司他丁改善老年腹腔镜肝胆手术患者围术期神经认知紊乱的临床研究[D]. 福州:福建医科大学, 2019.
- [20] 饶瑾, 李元海, 高之心. 高压氧处理对患者术后认知功能障碍的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2017, 38(2):162-165.
- [21] SONAR S A, LAL G. Blood-brain barrier and its function during inflammation and autoimmunity[J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 103(5):839-853.
- [22] 徐利满, 尹清晟, 王子璇, 等. 中药干预血脑屏障改善糖尿病认知功能障碍的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(3):548-552.
- [23] 王俊峰, 邢仪霞. 天钩石膝汤对脑小血管病性认知功能障碍患者炎症因子及血脑屏障功能的影响[J]. 新中医, 2019, 51(12):88-91.
- [24] 段姣, 田蜜, 李伟彦. 神经炎症与围术期神经认知障碍的研究进展[J]. 东南国防医药, 2020, 22(2):188-192.
- [25] 钱志峰, 毛发江, 徐磊, 等. 右美托咪定联合地佐辛镇痛方案对腹腔镜胆囊切除术患者的镇痛、炎症细胞因子及术后认知功能的影响探究[J]. 东南国防医药, 2017, 19(2):187-189.
- [26] 段崇珍, 荀世宁, 张夏青, 等. 经皮穴位电刺激预处理对老年患者术后认知功能和炎症因子的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2021, 43(1):43-47.
- [27] 苏蒙, 王学凯. 黄芪注射液对全麻下胃肠道手术老年患者术后认知功能、炎症因子和氧化应激的影响[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(12):1774-1777.
- [28] 高烜鹏, 周志强, 张利东, 等. 神经炎症介导海马 γ 振荡异常在术后认知功能障碍中的作用[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(10):1039-1043.
- [29] LI M, LI C, YU H, *et al.* Lentivirus-mediated interleukin-1 β (IL-1 β) knock-down in the hippocampus alleviates lipopolysaccharide (LPS)-induced memory deficits and anxiety- and depression-like behaviors in mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1):190.

收稿日期 2021-09-18