

## 地氟烷对围手术期神经认知功能影响的研究进展

刘丝濛 沈文振 魏昌伟 吴安石

首都医科大学附属北京朝阳医院麻醉科, 北京 100020

通信作者: 吴安石, Email: wuanshi88@163.com

**【摘要】** 围手术期神经认知障碍(PND)是术后常见的神经系统并发症,吸入麻醉药会增加PND发生的风险,但是不同吸入药物的研究结果存在争议。地氟烷较其他常用吸入麻醉药引起体外或体内神经细胞损伤更少,有更短的苏醒时间、更高的苏醒质量和更快的认知功能恢复。在对围手术期认知功能的影响方面,没有足够证据表明地氟烷优于其他吸入麻醉药,但似乎不劣于静脉麻醉药丙泊酚。然而现有的数据还不足以下任何定论,亟需更多设计完善、随访时间更长的研究来证实。

**【关键词】** 认知障碍; 地氟烷

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20191210-02692

术后认知功能障碍是术后常见的神经系统并发症,主要表现为记忆力、注意力、集中力、语言理解能力及社交能力等方面的障碍<sup>[1]</sup>。2018年11月经国际多个学科的专家讨论将其更名为围手术期神经认知障碍(PND)<sup>[2]</sup>。目前认为PND的发病主要与围手术期应激、免疫调节以及全身神经炎症反应相关,但其具体发病机制仍不清楚。如何通过围手术期管理来预防PND的发生是每一位麻醉医师的工作。

研究显示<sup>[3-4]</sup>,相比静脉麻醉药,吸入麻醉药会增加患者发生PND的风险,但此类研究多集中于氟烷、异氟烷与七氟烷。地氟烷是新型的第三代卤素吸入麻醉剂,血/气分配系数仅为0.42,具有起效快、苏醒快、组织溶解度低、体内蓄积量小、麻醉可控性强等优点,长时间吸入在人体内消除时间也无明显延长<sup>[5]</sup>,但对围手术期神经认知功能的影响是否较其他常用吸入麻醉药更小还不得而知。本文围绕地氟烷对神经认知功能影响的基础和临床研究等方面进行阐述,以期临床麻醉药物的选择及更进一步的研究提供思路。

### 一、基础研究

众所周知,PND与阿尔茨海默病有某些共同的病理标记物,如 $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta$ )、 $\tau$ 蛋白等。高浓度的A $\beta$ 长时间作用于神经细胞会产生神经毒性,引发级联反应,包括 $\tau$ 蛋白磷酸化、突触异常改变、神经递质丢失、神经胶质细胞增生和炎症反应等,最终导致神经元细胞的凋亡<sup>[3]</sup>。已有大量体外试验及体内动物模型显示氟烷、异氟烷以及七氟烷可以增加神经元细胞或脑组织中异常淀粉样前蛋白(APP)的表达、A $\beta$ 沉积、 $\tau$ 蛋白过度磷酸化以及细胞凋亡信号通路中半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)的激活<sup>[6-9]</sup>。地氟烷化学结构较稳定,是目前已知在机体内生物转化最少的吸入麻醉药,等效剂量的地氟烷相比其他吸入麻醉药在血中

产生细胞毒性物质三氟乙酸最少<sup>[10]</sup>。体外研究发现地氟烷(12%,6h)不引起人类神经胶质细胞caspase-3的激活或细胞内A $\beta$ 的聚集,也不引起小鼠初级神经元的线粒体损伤及细胞凋亡<sup>[11]</sup>。一些将异氟烷作为对照组的动物实验发现,地氟烷麻醉不会降低小鼠术后海马组织内突触后致密物95(PSD-95)及突触素的表达,不引起线粒体功能障碍以及三磷酸腺苷(ATP)的合成,地氟烷组小鼠的学习、记忆等认识功能测试表现更好<sup>[12-13]</sup>。Zhang等<sup>[14]</sup>对比了地氟烷复合椎管内麻醉、异氟烷复合椎管内麻醉以及单纯椎管内麻醉患者手术前后脑脊液中A $\beta$ 和总 $\tau$ 蛋白水平的变化,结果发现,与异氟烷增加术后脑脊液中A $\beta$ 不同的是,地氟烷不仅不增加术后脑脊液中A $\beta$ 和 $\tau$ 蛋白的水平,还能降低术后2h患者脑脊液中与神经认知功能密切相关的A $\beta$ 42的水平。

中枢神经炎症反应在PND的发生发展中起重要作用,手术或麻醉因素引起肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素6(IL-6)和白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )的释放,这些促炎因子又通过引起大脑神经胶质细胞释放其他细胞因子激发神经炎症反应,最终导致神经功能损害<sup>[3]</sup>。研究发现<sup>[15]</sup>,异氟烷可引起小鼠神经元细胞中IL-6、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的表达增加。然而Zheng等<sup>[16]</sup>通过对比研究发现,使用10%地氟烷麻醉的小鼠,术后2周海马组织中IL-1 $\beta$ 的水平低于1.8%异氟烷或2.5%七氟烷麻醉的小鼠,在学习记忆等行为学测试中的表现也优于其他两组。同样,Shen等<sup>[17]</sup>发现地氟烷(9%,2h)不增加小鼠脑组织内IL-6和TNF- $\alpha$ 等促炎因子的水平,也不损伤小鼠的认知功能和行为学表现,而等效剂量的七氟烷(3%,2h)则会引起这些不良后果。

钙离子异常内流是导致细胞损伤、认知功能障碍的可能机制之一,体外细胞系培养发现,地氟烷较异氟烷等其他

常用吸入麻醉药更少地引起钙离子的调节失衡<sup>[18]</sup>。此外,认知功能受损还被认为与中枢神经系统N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体抑制、 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)受体激活以及抗胆碱能活性增高相关,而拟交感神经作用可改善认知功能<sup>[19]</sup>。研究发现<sup>[20-21]</sup>,在健康志愿者中高浓度(>1.5 MAC)地氟烷吸入可使机体产生一过性的交感兴奋,血浆儿茶酚胺浓度升高,血压升高、心率增快、骨骼肌血管传出交感神经活动增加,并且程度和持续时间都显著高于等效剂量的异氟烷。因此,推测地氟烷与其他常用吸入麻醉药相比,引起体外或体内神经细胞损伤较少,对动物围手术期认知功能的影响也较小。

## 二、临床研究

在PubMed和Embase数据库中使用关键词“地氟烷(desflurane)”联合关键词“认知功能(cognitive function)”或“认知功能障碍(cognitive dysfunction)”或“谵妄(delirium)”或“神经认知障碍(neurocognitive disorders)”进行搜索。排除综述性文章、儿童研究及动物研究后,挑选高质量的文献进行分析。

1. 地氟烷与术后谵妄:2018年更名的PND将术后谵妄(POD)纳入其中,将发病时间从原来的术后3 d内更改为术后7 d内或出院前,并沿用第五版神经障碍手册中谵妄的诊断标准<sup>[22]</sup>。

一项纳入了5 991例患者的荟萃分析,研究各种麻醉药物是否对术后7 d内POD的发生具有保护作用,结果显示地氟烷相比七氟烷、咪达唑仑能够降低POD的发生,与丙泊酚或安慰剂比较差异无统计学意义,但不优于右美托咪啶和氯胺酮<sup>[23]</sup>。有研究发现<sup>[24-25]</sup>,使用地氟烷或丙泊酚作为主要麻醉药,对成年心脏手术患者术后24 h内以及老年非心脏手术患者术后48 h内POD发生率的影响差异均无统计学意义。与这些结果相反的是,一项纳入了532例患者的病例对照研究结果显示<sup>[26]</sup>,老年非心脏手术患者术中使用地氟烷导致POD的发生率为45%,高于异氟烷组的25%,而与七氟烷组的32%相比,差异无统计学意义,虽然该研究对比的药物种类齐全,但地氟烷组的样本量占404例,远远高于其他组,可能造成结果偏倚;同时病例对照研究混杂因素较多,临床证据等级偏低。综上,虽然目前没有足够的证据表明地氟烷在POD的发生上优于其他吸入麻醉药,但似乎不劣于常用的静脉麻醉药丙泊酚。

2. 地氟烷与术后认知功能障碍:新定义的PND将术后认知功能障碍按发生时间分为:术后0~30 d发生的神经认知恢复延迟(DNR);术后30 d~12个月内发生的术后神经认知障碍(POCD)以及术后12个月后仍存在的神经认知障碍(NCD),沿用第五版神经障碍手册中NCD的诊断标准,分为轻度和重度<sup>[22]</sup>。与过去认为的POCD不同的是,新定义强调POCD是术后30 d之后发生或仍未好转的认知功能受损,通常在12个月内消失,短于30 d被认为是DNR,而超过12个月则被诊断为NCD。截止到目前还没有使用新定义的PND进行设计的临床研究发表,因此下文中将不严格区分DNR

与POCD,根据随访时间不同,对现有的研究进行归纳阐述。

几乎所有随访术后极早期(1 h)的研究都一致认为地氟烷对术后神经认知功能的恢复明显优于其他吸入麻醉药,不光表现在术后睁眼、拔除气管插管、遵从指令所需时间更短<sup>[27-29]</sup>,拔管后即刻的改良Aldrete评分更高<sup>[29-30]</sup>;更重要的是,地氟烷麻醉的患者在苏醒后的神经心理学整体筛查测试,如简短定向-记忆-注意测验(SOMCT)<sup>[31]</sup>和简易精神状态评价量表(MMSE)得分均较吸入其他麻醉药者更高<sup>[32-33]</sup>,提示地氟烷麻醉术后苏醒质量更高,早期认知功能恢复更快。然而这些优势似乎可以用地氟烷本身的低血/气分配系数和低体内代谢率等理化特性来解释,当与短效静脉麻醉药丙泊酚相比时,上述恢复指标差异无统计学意义<sup>[24]</sup>。

目前随访时间更长的研究集中在术后1周内,结果各异。一些研究认为地氟烷对患者术后认知功能的影响与七氟烷或丙泊酚相似。如Tanaka等<sup>[25]</sup>发现术中使用地氟烷或丙泊酚,对膝关节置换术后48 h认知功能受损的发生率没有影响;Green等<sup>[34]</sup>也发现在门诊泌尿科短小手术中使用地氟烷或丙泊酚,患者在术后1 d内的认知功能变化没有区别;Chen等<sup>[32]</sup>及Meineke等<sup>[33]</sup>认为使用地氟烷麻醉的患者术后3、6、24 h的MMSE评分与使用七氟烷麻醉者没有差异。Sahoo等<sup>[35]</sup>发现中青年脊柱手术患者无论选择地氟烷、七氟烷还是丙泊酚麻醉,术后4 d的语言、记忆、注意力及加工等各项认知测试评分在3组间差异均无统计学意义。相反,另一些研究结果支持地氟烷对围手术期认知功能的影响优于其他麻醉药物。如Tachibana等<sup>[29]</sup>发现使用地氟烷麻醉的患者术后24 h的MMSE评分显著高于使用七氟烷麻醉者。Zhang等<sup>[36]</sup>发现老年患者行下肢或下腹手术,术后1周地氟烷组POCD的发生率显著低于异氟烷组。丙泊酚<sup>[24]</sup>或七氟烷<sup>[37]</sup>用于成年行冠状动脉搭桥术患者,在术后3 d及1周时POCD的发生率均高于术中吸入地氟烷的患者。分析现有研究结果存在差异的可能原因如下:首先,PND的发生机制复杂,麻醉药物、手术或其他复杂的因素何者起到主要作用,他们之间又存在什么样的交互作用难以确定,各研究选择的手术类型不同,手术的大小、复杂程度以及相应的麻醉药物浓度和暴露时间的不同,都会导致认知障碍发生的风险不同。其次,样本量大小不一,且一半以上的研究样本量都<100例,可能造成结果的偏倚。第三,由于神经心理学测试量表众多,不同的研究纳入的量表数量和种类不全相同、判定认知功能受损的结局指标也各式各样,易造成研究结果的千差万别。但从现有的证据中似乎可以认为地氟烷对患者术后认知功能的影响不劣于七氟烷、异氟烷或丙泊酚。

值得注意的是,虽然地氟烷在POCD整体发生率上没有明显优势,但术中使用地氟烷的患者在一些特定的认知评估方面似乎表现的更加优秀,比如Rörtgen等<sup>[30]</sup>发现虽然术后72 h内使用地氟烷行择期手术的老年患者的POCD发生率与七氟烷组无差异,但是地氟烷组患者在幸福感量表、

评估信息加工速度和注意力方面的数字广度测试(DST)及连线测试(TMT)得分均优于七氟烷组;Kuzminskaitė等<sup>[38]</sup>对≥45岁行甲状腺手术的患者在术前及术后24h行多项多方面的认知评估,结果发现虽然POCD发生率两组无差异,但是在记忆力评估方面地氟烷组显著优于七氟烷组。提示今后的研究可以分别对认知功能各个方面进行评估和对比。

目前仅有2项研究随访到术后3个月,认为使用地氟烷、七氟烷或丙泊酚麻醉对术后3个月认知功能的影响没有差异<sup>[24,35]</sup>。今后的研究应参考PND的最新定义进行设计,延长随访时间到术后30d甚至12个月,并且采用能囊括认知功能各方面的、成套的神经心理学量表进行测试。

文献分析具体内容见表1。

### 三、展望

地氟烷较其他常用吸入麻醉药引起体外或体内神经细胞损伤较少,有更短的苏醒时间、更高的苏醒质量和更快的

认知功能恢复。在对围手术期认知功能的影响方面,没有足够证据表明地氟烷优于其他吸入麻醉药,但似乎不劣于常用的静脉麻醉药丙泊酚。然而对此结论仍应保留疑虑,首先,所有研究都具有局限性,目前已发表的有关地氟烷对围手术期神经认知功能影响的研究仍偏少,各研究对认知功能障碍的诊断和评估标准不尽相同,现有的数据还不足以任何定论;其次,目前的研究主要集中在苏醒期和术后早期认知功能的评估上,随访时间多限于术后1周内,地氟烷对认知功能的影响是否具有远期的临床意义还不能确定。这些都有待更多设计更加完善、随访时间更长的大样本RCT研究来证实。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

[1] Alalawi R, Yasmeeen N. Postoperative cognitive dysfunction in

表1 地氟烷对成人认知功能影响的临床研究

组别	样本量 (例)	年龄 (岁)	手术 类型	研究 类型	研究 指标	评估 时间点	评估方法	结果
地氟烷/ 丙泊酚 <sup>[24]</sup>	91/91	>18	冠状动脉 搭桥术	RCT	POCD	术前及术后 3 d、7 d、 3个月	TMT、COWAT、Stroop 色词测试、字母划消 测验、凹槽钉板测验 (优势与非优势手)、 RAVLT、DST、SDMT 中至少有2项与术前 相比得分降低≥1SD	3、7 d丙泊酚组 POCD 发生率为 67.5%, 高于地氟烷组的 49.4%( <i>P</i> =0.018); 术后 3 个月丙泊酚组 POCD 发生率为 11.2%,地氟烷组为 10.0%,差异 无统计学意义
地氟烷/ 丙泊酚 <sup>[25]</sup>	45/45	>65	膝关节炎 换术	RCT	POD	术前及术后 1、6、24、 48 h	CAM	地氟烷组 POD 发生率为 13.2%,丙泊酚 组为 7.9%,差异无统计学意义 地氟烷组 POD 发生率为 0,丙泊酚组为 2.22%,差异无统计学意义
地氟烷/ 异氟烷/ 七氟烷 <sup>[26]</sup>	404/53/75	65~96	非心脏大 手术	队列 研究	POD	术后 1、 2 d	CAM	地氟烷组 POD 发生率显著大于异氟 烷组,比值比( <i>OR</i> )=3.35,95%置信 区间( <i>CI</i> ):1.54~7.28
地氟烷/ 七氟烷 <sup>[28]</sup>	30/30	>66	45 min~ 3 h 择期 手术	RCT	POCD	术前、 术后 6 h	MMSE	七氟烷组认知功能受损发生率为 3%, 地氟烷组为 0,差异无统计学意义
地氟烷/ 七氟烷 <sup>[29]</sup>	21/21	>65	>4 h择期 手术	RCT	POCD	术前、 术后 24 h	MMSE	地氟烷组术后 MMSE 评分高于七氟 烷组
地氟烷/ 七氟烷 <sup>[30]</sup>	40/40	>65	择期手术	RCT	POCD	术前及 术后 6~8、 66~ 72 h	TAP、幸福感量表、 DST、DSST、TMT、 STAI	两组 POCD 发生率差异无统计学意义, 地氟烷组术后 6~8 h 幸福感量表、 DST 以及术后 66~72 h 的 TMT 得分 相比术前基础值有提高



续表1 地氟烷对成人认知功能影响的临床研究

组别	样本量 (例)	年龄 (岁)	手术 类型	研究 类型	研究 指标	评估 时间点	评估方法	结果
地氟烷/ 七氟烷 <sup>[31]</sup>	28/28	18~75	开颅手术	RCT	POCD	术前、术后 Aldrete 评分≥9 分后15、 30、45、 60 min	SOMCT, RLA	七氟烷组麻醉后15、30 min的SOMCT得分较低,早期认知功能恢复延迟于地氟烷组
地氟烷/ 七氟烷 <sup>[32]</sup>	35/35	>65	膝或髌关 节置 换术	RCT	POCD	术前及术后 1、3、 6、24 h	MMSE	地氟烷组术后1 h认知评分优于七氟烷组,其余时间点评分变化差异无统计学意义
地氟烷/ 七氟烷 <sup>[33]</sup>	55/55	>65	>2 h择期 手术	RCT	POCD	术前及术后 1、6、 24 h	MMSE	七氟烷组术后1 h比地氟烷组MMSE降低的程度更多,降低>2分的发生率也更大,术后6、24 h的变化差异无统计学意义
地氟烷/ 七氟烷 <sup>[34]</sup>	31/32	>65	门诊泌尿 科短小 手术	RCT	POCD	术前及术后 30 min、 2 h  术后1d	MMSE、TMT、DSCT、 HVLt、Stroop 色词 测试与术前基础值 相比得分变化  电话随访量表 TICS-M、MATS	地氟烷组患者TMT-B术后得分低于基础值;两组患者其余测试术后得分较基础值均无显著变化  两组得分差异无统计学意义
七氟烷/ 地氟烷/ 丙泊酚 <sup>[35]</sup>	22/22/22	20~50	脊柱 手术	RCT	POCD	术前及术后 4 d、 3个月	MoCA、HVLt、 DST、COWAT	POCD发生率为0,各测试结果3组间比较差异均无统计学意义;组内比较,各组术后认知功能评分与术前基线相比均有提高
地氟烷/ 异氟烷/ 椎管内 麻醉 <sup>[36]</sup>	15/15/15	64~73	下肢或腹 部手术	RCT	POCD	术前、术后 1周	HVLt、BVMT、JLOT、DST、 SDMT、TMT、VFT、HVLt 延迟记忆测试、HVLt 识别区分度、BVMT延迟 记忆测试、BVMT识别区 分度中至少有4项与术前 相比得分降低≥1SD	异氟烷组POCD发生率为27%,其余两组发生率为0
地氟烷/ 异氟烷/ 七氟烷 <sup>[37]</sup>	14/14/14	>18	冠状动脉 搭桥术	RCT	POCD	术后1、 3、6 d	MMSE、DST	七氟烷组术后3、6 d的MMSE评分以及3 d的DST评分显著低于其他两组
地氟烷/ 七氟烷 <sup>[38]</sup>	12/26	≥45	甲状腺 手术	RCT	POCD	术前、术后 24 h	术后10项认知功能测试 (记忆力、注意力、推理 能力)总分比术前相比 降低>20%	两组POCD发生率差异无统计学意义,七氟烷组记忆能力下降明显大于地氟烷组

注:RCT为随机对照试验;POCD为术后神经认知障碍;POD为术后谵妄;TMT为连线测验;COWAT为限定的口语词汇联想测试;RAVLT为雷伊听觉词汇学习测验;DST为数字广度测试;SDMT为符号数字模式测试;CAM为意识错乱评估方法;DSST为数字符号替换测试;MMSE为简易精神状态评价量表;GDS为老年抑郁量表;HVLt为霍普金斯词汇学习测验;BVMT为简要视觉空间记忆测试;JLOT为线方向判断测试;VFT为词语流畅性测验;SOMCT为简短定向-记忆-注意测验;RLA为认知功能评定;TAP为注意表现测试;STAI为斯皮尔伯格状态特质焦虑量表;DSCT为数字符号编码测试;TICS-M为认知状态电话采访;MATS为记忆功能电话采访;MoCA为蒙特利尔认知评估量表

the elderly: a review comparing the effects of desflurane and sevoflurane[J]. J Perianesth Nurs, 2018, 33(5): 732-740. DOI: 10.1016/j.jopan.2017.04.009.

[2] Evered L, Silbert B, Knopman DS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018[J]. Br J Anaesth, 2018, 121(5): 1005-1012. DOI: 10.1016/j.bja.2017.11.087.

[3] Ologunde R, Ma D. Do inhalational anesthetics cause cognitive dysfunction? [J]. Acta Anaesthesiol Taiwan, 2011, 49(4):149-153. DOI: 10.1016/j.aat.2011.11.001.

[4] Green CM, Schaffer SD. Postoperative cognitive dysfunction in noncardiac surgery: a review[J]. Trends Anaesth Crit Care,

- 2019;24:40-48. DOI:10.1016/j.tacc.2018.08.003.
- [5] Zhou J, Iwasaki S, Yamakage M. Time- and dose-dependent effects of desflurane in sensitized airways[J]. *Anesth Analg*, 2017,124(2):465-471. DOI:10.1213/ANE.0000000000001754.
- [6] Dong Y, Zhang G, Zhang B, et al. The common inhalational anesthetic sevoflurane induces apoptosis and increases beta-amyloid protein levels[J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(5): 620-631. DOI: 10.1001/archneurol.2009.48.
- [7] Eckenhoff RG, Johansson JS, Wei H, et al. Inhaled anesthetic enhancement of amyloid-beta oligomerization and cytotoxicity [J]. *Anesthesiology*, 2004, 101(3): 703-709. DOI: 10.1097 / 00000542-200409000-00019.
- [8] Xie Z, Culley DJ, Dong Y, et al. The common inhalation anesthetic isoflurane induces caspase activation and increases amyloid beta-protein level in vivo[J]. *Ann Neurol*, 2008, 64(6): 618-627. DOI: 10.1002/ana.21548.
- [9] Xie Z, Dong Y, Maeda U, et al. The inhalation anesthetic isoflurane induces a vicious cycle of apoptosis and amyloid beta-protein accumulation[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(6): 1247-1254. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5320-06.2007.
- [10] Sutton TS, Koblin DD, Gruenke LD, et al. Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteers and patients to desflurane[J]. *Anesth Analg*, 1991, 73(2):180-185. DOI: 10.1213/00000539-199108000-00011.
- [11] Zhang B, Dong Y, Zhang G, et al. The inhalation anesthetic desflurane induces caspase activation and increases amyloid beta-protein levels under hypoxic conditions[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(18):11866-11875. DOI: 10.1074/jbc.M800199200.
- [12] Zhang Y, Xu Z, Wang H, et al. Anesthetics isoflurane and desflurane differently affect mitochondrial function, learning, and memory[J]. *Ann Neurol*, 2012, 71(5): 687-698. DOI: 10.1002/ana.23536.
- [13] Miao H, Dong Y, Zhang Y, et al. Anesthetic isoflurane or desflurane plus surgery differently affects cognitive function in alzheimer's disease transgenic mice[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(7):5623-5638. DOI:10.1007/s12035-017-0787-9.
- [14] Zhang B, Tian M, Zheng H, et al. Effects of anesthetic isoflurane and desflurane on human cerebrospinal fluid A $\beta$  and  $\tau$  level[J]. *Anesthesiology*, 2013, 119(1): 52-60. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31828ce55d.
- [15] Wu X, Lu Y, Dong Y, et al. The inhalation anesthetic isoflurane increases levels of proinflammatory TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-1 $\beta$ [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(7):1364-1378. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.11.002.
- [16] Zheng B, Lai R, Li J, et al. Critical role of P2X7 receptors in the neuroinflammation and cognitive dysfunction after surgery [J]. *Brain Behav Immun*, 2017,61:365-374. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.01.005.
- [17] Shen X, Dong Y, Xu Z, et al. Selective anesthesia-induced neuroinflammation in developing mouse brain and cognitive impairment[J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(3): 502-515. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182834d77.
- [18] Yang H, Liang G, Hawkins BJ, et al. Inhalational anesthetics induce cell damage by disruption of intracellular calcium homeostasis with different potencies[J]. *Anesthesiology*, 2008, 109(2):243-250. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31817f5c47.
- [19] Smeets T, Otgaar H, Candel I, et al. True or false? Memory is differentially affected by stress-induced cortisol elevations and sympathetic activity at consolidation and retrieval[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2008, 33(10): 1378-1386. DOI: 10.1016/j.psychneuen.2008.07.009.
- [20] Ebert TJ, Muzi M. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane[J]. *Anesthesiology*, 1993, 79(3):444-453. DOI: 10.1097/00000542-199309000-00006.
- [21] Weiskopf RB, Moore MA, Eger EI 2nd, et al. Rapid increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase in isoflurane concentration in humans[J]. *Anesthesiology*, 1994, 80(5):1035-1045. DOI: 10.1097/00000542-199405000-00013.
- [22] 薛富善, 邹毅, 岳云. 术后认知功能障碍更名及其带来的重大影响[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2019, 40(6):513-515. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.06.001.
- [23] Cui Y, Li G, Cao R, et al. The effect of perioperative anesthetics for prevention of postoperative delirium on general anesthesia: A network meta-analysis[J]. *J Clin Anesth*, 2020, 59:89-98. DOI: 10.1016/j.jclinane.2019.06.028.
- [24] Royse CF, Andrews DT, Newman SN, et al. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery[J]. *Anaesthesia*, 2011, 66(6):455-464. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2011.06704.x.
- [25] Tanaka P, Goodman S, Sommer BR, et al. The effect of desflurane versus propofol anesthesia on postoperative delirium in elderly obese patients undergoing total knee replacement: A randomized, controlled, double-blinded clinical trial[J]. *J Clin Anesth*, 2017,39:17-22. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.03.015.
- [26] Kinjo S, Lim E, Magsaysay MV, et al. Volatile anaesthetics and postoperative delirium in older surgical patients-A secondary analysis of prospective cohort studies[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2019, 63(1): 18-26. DOI: 10.1111 / aas.13227.
- [27] Chen G, Zhou Y, Shi Q, et al. Comparison of early recovery and cognitive function after desflurane and sevoflurane anaesthesia in elderly patients: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Int Med Res*, 2015, 43(5):619-628. DOI: 10.1177/0300060515591064.
- [28] Deepak TS, Vadlamani S, Kumar KS, et al. Post-operative cognitive functions after general anesthesia with sevoflurane and desflurane in South Asian elderly[J]. *Middle East J Anaesthesiol*, 2013, 22(2):143-148.
- [29] Tachibana S, Hayase T, Osuda M, et al. Recovery of postoperative cognitive function in elderly patients after a long duration of desflurane anesthesia: a pilot study[J]. *J Anesth*, 2015, 29(4):627-630. DOI: 10.1007/s00540-015-1979-y.
- [30] Rörtgen D, Kloos J, Fries M, et al. Comparison of early cognitive function and recovery after desflurane or sevoflurane anaesthesia in the elderly: a double-blinded randomized controlled trial[J]. *Br J Anaesth*, 2010, 104(2):167-174. DOI: 10.1093/bja/aep369.
- [31] Bilotta F, Doronzio A, Cuzzone V, et al. Early postoperative cognitive recovery and gas exchange patterns after balanced anesthesia with sevoflurane or desflurane in overweight and obese patients undergoing craniotomy: a prospective randomized trial[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2009, 21(3): 207-213. DOI: 10.1097/ANA.0b013e3181a19c52.
- [32] Chen X, Zhao M, White PF, et al. The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: a comparison of desflurane and sevoflurane[J]. *Anesth Analg*, 2001, 93(6): 1489-1494, table of contents. DOI: 10.1097 / 00000539-200112000-00029.

- [33] Meineke M, Applegate RL 2nd, Rasmussen T, et al. Cognitive dysfunction following desflurane versus sevoflurane general anesthesia in elderly patients: a randomized controlled trial[J]. *Med Gas Res*, 2014, 4(1):6. DOI: 10.1186/2045-9912-4-6.
- [34] Green MS, Green P, Neubert L, et al. Recovery following desflurane versus sevoflurane anesthesia for outpatient urologic surgery in elderly females[J]. *Anesth Pain Med*, 2015, 5(1):e22271. DOI: 10.5812/aapm.22271.
- [35] Sahoo AK, Panda N, Sabharwal P, et al. Effect of anesthetic agents on cognitive function and peripheral inflammatory biomarkers in young patients undergoing surgery for spine disorders[J]. *Asian J Neurosurg*, 2019, 14(4): 1095-1105. DOI: 10.4103/ajns.AJNS\_173\_19.
- [36] Zhang B, Tian M, Zhen Y, et al. The effects of isoflurane and desflurane on cognitive function in humans[J]. *Anesth Analg*, 2012, 114(2):410-415. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31823b2602.
- [37] Kanbak M, Saricaoglu F, Akinci SB, et al. The effects of isoflurane, sevoflurane, and desflurane anesthesia on neurocognitive outcome after cardiac surgery: a pilot study[J]. *Heart Surg Forum*, 2007, 10(1): E36-E41. DOI: 10.1532/HSF98.20061076.
- [38] Kuzminskaitė V, Slauzgalvytė I, Bukelytė G, et al. Effects of sevoflurane and desflurane on early cognitive changes after thyroid surgery: interim results[J]. *Acta Med Litu*, 2019, 26(1): 25-30. DOI: 10.6001/actamedica.v26i1.3952.

(收稿日期:2019-12-10)

(本文编辑:张媛)

·读者·作者·编者·

## 本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计:应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究);实验设计(应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等);临床试验设计(应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕4个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述:用 $\bar{x}\pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于20,要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 $t$ 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数

所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 $\chi^2$ 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散点图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析,对具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$ )时,应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 $t$ 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 $q$ 检验等),统计量的具体值(如 $t=3.45$ ,  $\chi^2=4.68$ ,  $F=6.79$ 等)应尽可能给出具体的 $P$ 值(如 $P=0.023$ );当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出95%可信区间。